

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCOSE BOVINE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard de Lyon

(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 20 juin 1980
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Denis SAGRAFENA

né le 7 février 1954

à Villerupt





Digitized by the Internet Archive
in 2026

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA LEUCOSE BOVINE

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard de Lyon

(Médecine-Pharmacie)

et soutenue publiquement le 20 juin 1980

pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Denis SAGRAFENA

né le 7 février 1954

à Villerupt



CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
LA LEUCOSE BOVINE



PERSONNEL ENSEIGNANT

DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur : Monsieur le Professeur COTTEREAU

Directeurs honoraires : Messieurs les Professeurs
TAPERNOUX, ILORIO, FROGET.

PROFESSEURS

- 1° Alimentation.....M.WOLTER
2° Anatomie.....M.BARONE
3° Chirurgie.....M.COULON
4° Histologie.Anatomie pathologique.....M.TISSEUR
5° Hygiène et Industrie des aliments
d'origine animale.....M.CHANTEGRELET
6° Maladies contagieuses.....M.JOUBERT
7° Parasitologie.....M.EUZEBY
8° Pathologie générale.Microbiologie.....M.ODAR
9° Pathologie médicale du bétail.....M.COTTEREAU
10° Pathologie médicale des équidés.....M.FONTAINE
11° Pathologie de la Reproduction.....M.BERTRAND
12° Pharmacie.Toxicologie.....M.LORGUE
13° Physiologie.....M.BOST
14° Physique.Chimie.....M.DELATOUR
15° Zootechnie.....M.FROGET
16° C.F.T.S.V.....M.FLACHAT
Directeur

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. JEAN-BLAIN, M. LE NIHOUANEN, M. GASTELLU, M. PRAVE,
Melle LAVAL, M. LAPRAS, M. DESCHANEL, M. BOIVIN

MAITRES ASSISTANTS AGREGES

M. FRANCK

MAITRES ASSISTANTS

M. GUY, M. NEYRET, M. FAU, M. BELLI, M. DEMONT, M. GEVREY,
Mme CHAUVE, M. EUZEBY, M. RICHARD, M. DESCOTES, M. LEGEAY,
Mme RACHAIL, M. KECK, M. GARNIER, Mlle COURSAT

ASSISTANTS

M. GENIN, M. DENOIX, Mme FOURNEL, M. CHARLET, Mme CHAPPUIS
M. LE FOURNIER, M. CHOMEL, M. NGO TAN Hung, Mlle FAUBLEE,
M. FRESNAY, M. BEZEAUD, M. MAY, M. JAUSSAUD, Mme HACHLER,
M. THIEBAULT, M. BENOIT, M. THIEVENAZ.

L'Université Claude Bernard (Médecine-Pharmacie) de Lyon
et l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon déclarent que les
opinions émises dans les dissertations qui leur sont présen-
tées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs
et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni impro-
bation.

A ma femme

A mes parents

A mes beaux-parents

A mes amis

A Monsieur le Professeur BERTUVE

Professeur à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de LYON.

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de notre jury de thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur COUTEREA
Professeur à l'Ecole Nationale
Vétérinaire de LYON

Hommages respectueux.

A Mademoiselle le Professeur LAVAL
Professeur à l'Ecole Nationale
Vétérinaire de LYON

qui nous a guidé dans la réalisation de ce
travail.

Qu'elle trouve ici le témoignage de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LAPRAS
Professeur à l'Ecole Nationale
Vétérinaire de LYON

qui nous a fait l'honneur d'assister à
notre jury de thèse.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE

LA LEUCOSE BOVINE

CHAPITRE I

DEFINITION - NOMENCLATURE

On entend par leucose une affection du système hémolymphopoïétique, caractérisée par la prolifération incontrôlée d'une lignée cellulaire.

Cette affection prise au sens large vise toutes les lignées du système hémolymphopoïétique:

- les cellules-souches de la moelle osseuse
- les lymphocytes
- les monocytes
- les plasmocytes
- les polynucléaires

Cependant en médecine bovine les cas de leucose lymphoïde sont de loin les plus importants. Il existe néanmoins dans la littérature d'autres types de leucose:

- leucose à monocytes (MIWIA et USHIMA)(71)
- leucose myéloïde (NIEBERLE)(74), (OSTERTAG)(82)
- leucose à mastocytes (TRAUTWEIN et STÖBER)(110)
- leucose à plasmocytes (PEDINI et ROMANELLI)(86)

Ces cas étant plus que rares, nous utiliserons le terme de leucose bovine pour parler de la leucose lymphoïde bovine.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

La première description de leucose fut faite en Allemagne par LEISERING (52) en 1871. Puis d'autres cas furent découverts:

en 1876 par SIEDAMGROTZKY

en 1879 par JOHNE

en 1880 par NOCARD en France

Ce n'est que vers le début du siècle que devant l'extension de la maladie, des études furent entreprises en Allemagne d'abord puis dans les pays scandinaves, et bientôt dans le reste de l'Europe et aux U.S.A.

CHAPITRE III

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

I LA LYMPHOPOIÈSE CHEZ LES BOVINS: RAPPELS

1°/ Conception classique

Après localisation des cellules-souches embryonnaires au niveau des organes lymphoïdes péripnériques (thymus, rate, noeuds lymphatiques) celles-ci se multiplient et se différencient de la façon suivante:

cellule- hémocyto- lympho- prolympho- lympho-
souche → blastè → blaste → cyte → cyte

2°/ Conception actuelle (MATHÉ et TURPIN) (62)

Les cellules-souches communes (C.S.C.) se forment dans la moelle osseuse et donnent naissance à des cellules-souches lymphoïdes (C.S.L.) qui évoluent de la façon suivante:

C.S.C. → C.S.L. → prolympho- → lympho- → prolympho- lympho-
 blaste → blaste → cyte → cyte

Les lymphocytes ainsi formés envahissent les organes lymphoïdes périphériques où, sous l'effet d'une stimulation antigénique ils pourront se multiplier.

Les lymphocytes et leurs précurseurs peuvent transiter par le thymus et donner naissance à des lymphocytes T (Tymo-dépendants). Les lymphocytes B (Burso-dépendants) sont quant à eux formés directement au niveau de la moelle.

On peut alors distinguer:

- des organes primaires ou centraux (thymus, moelle osseuse)
- des organes lymphoïdes secondaires ou périphériques (rate, noeuds lymphatiques, formations diffuses du tube digestif et de l'appareil respiratoire).

TABLEAU I

La lignée blanche : Numération et formule.

	EXTREME par ml	MOYENNE par ml	EXTREME en %	MOYENNE en %
Leucocytes	4000 - 12000	8000		
Neutro. immatures	0 - 120	20	0 - 2	0,5
" matures	600 - 4000	2000	15 - 45	28
Lymphocytes	2500 - 7500	4500	47 - 75	58
Monocytes	25 - 840	400	2 - 7	4
Eosinophiles	0 - 2400	700	2 - 20	9
Basophiles	0 - 2000	50	0 - 2	0,5
////////////////////				

TABLEAU 2

Normes sanguines des bovins dans la littérature.

Numération et formule.

Référence	Nombre d'animaux	Leucocytes ($\times 10^3$ / ml)
Greathorex(1957)	49	9,1 $\pm$ 1,4
Norris et al. (1929)	27 Age moyen 7ans	4,9
Canham(1930)	35	9,7
Fraser (1929-1930)	—	7,8 $\pm$ 1,2
Scarborough (1931-1932)	—	6 $\pm$ 12 (9,25)
Holman(1955)	81(Ayrshire)	7,03 $\pm$ 1,96
Braun(1946)	25	9,263
Dimock et Thompson(1906)	21	2,3 — 10,6 (5,48)
Moore(1946)	15	6,38
Benjamin(1953)	100(boeufs)	9,094
Ferguson et al. (1945)	25	3,3 — 18,7 (8,9)
Bell et Irwin (1938)	35	9,57
Brody et al. (1949)	7	8,57
Calhoun(1955)	14	4,26 — 14,14 (7,75)
////////////////////////////////////		

TABLEAU 2 (suite)

Normes sanguines des bovins dans la littérature.

Numération et formule.

Neutro- philes	Lympho- cytes	Eosino- philes	Baso- philes
12 — 54 (30)	36 — 72 (57)	2 — 30 (11)	0 0
27 — 0	54	8	0 — 1
33 — 0	53	9	1
30,7 ± 7,4	50,7 ± 7,4	11,2 ± 4	0,24 ± 0,18
20 — 40 (31,9)	45 — 65 (55,4)	3 — 15 (7,7)	0 — 1 (0,62)
29,1 ± 9,15	51,4 ± 11,8	9,87 ± 11,9	0
28,6	52,4	9,3	0,8
13,2 — 45,8 (30,5)	31 — 76 (54,2)	3,9 — 26,5	0,1 — 1,2 (0,6)
33,2	58,3	4,33	0,6
27,17	61,79	3,90	—
34,7	41,2	14,9	0,6
34,8	42,3	12,4	1
32,2	59,2	6,4	0,5
17,3 — 51 (31)	35 — 67,3 (58,2)	3,7 — 14,3 (9,3)	0 — 1,3 (0,69)
////////////////////////////////////			

Formule en %

II NORMES SANGUINES DES BOVINS

1°/ Numération et formule

Le tableau I d'après SCHALM(99) donne les valeurs leucocytaires normales avec leurs extrêmes et la moyenne. Le tableau 2(99) donne un aperçu des différents travaux réalisés sur ces normes.

Nous pouvons remarquer que les valeurs moyennes sont dans l'ensemble concordantes.

2°/ Les facteurs de variation

Parmi ces facteurs l'âge est de loin le plus important. Nous noterons cependant l'influence de la race et de facteurs divers (sexe,poids,état physiologique,mode de vie).

a) L'âge (tableaux 3, 4, et 5)(99)

- Pour les animaux de 4 à 8 mois, GAYOT et CHEVRIER (32) ont montré la relative constance de la numération (12800 leucocytes/ml: valeur médiane pour des animaux charolais).
- SCHALM note également des variations avec une augmentation des leucocytes (8 à 11000/ml) et des lymphocytes sur les animaux jeunes par rapport aux animaux plus âgés (6 à 8000/ml) dont la valeur se stabilise vers 5 ou 6 ans.
- PERMAN et col.(1970)(87) constatent une chute des lymphocytes et des leucocytes avec l'âge, mais le pourcentage de lymphocytes semble constant.

Sur 36 animaux examinés de 2 à 6 ans, nous notons:

<u>AGE</u>	<u>2 ANS</u>	<u>6 ANS</u>
x 1000 leucocytes	10,339	8230
x 1000 lymphocytes	4,985(48,2%)	3,939(47,8%)

- TREILEN et col.(1967)(107) constatent également une chute de la lymphocytose et de la leucocytose:

	<u>91 vaches</u> <u>de 1 à 2 ans</u>	<u>98 vaches > 5 ans</u>
x 1000 leucocytes	$8,840 \pm 2,110$	$6,180 \pm 1,89$
x 1000 lymphocytes	$6,340 \pm 1,610$ (71,7 %)	$3,260 \pm 1,100$ (51,9 %)

Il y a donc une diminution progressive de la leucocy-
tose avec l'âge. Celle-ci est rapide de 1 à 4-5 ans
puis beaucoup plus lente avec stabilisation vers 9-10
ans (TOLLE)(109), (SCHALM)(99).

b) La race

- Les tableaux 3, 4, et 5 montrent l'existence de varia-
tions raciales pour la numération et la formule, mais
ces différences ne semblent pas suffisantes pour être
prises en considération.
- LOMUARD et BELGARRIC(55) estiment que la race n'a que
peu d'influence.
- Enfin notons l'appréciation du Comité International
pour l'étude de la leucose bovine (45): "La numération
leucocytaire normale d'un bovin est peu influencée par
la race de l'animal".

c) Autres facteurs

- Influence de la gestation: CONNER et col.(16) consta-
tent une augmentation sensible de la lymphocytose chez
les femelles de 2 à 4 ans.
- Influence de la parturition: HOLMAN et col.(39) obser-
vent une augmentation légère des leucocytes et une
chute des lymphocytes 12h après le vêlage.
- Influence des conditions de vie: Nutrition, environne-
ment ont des rôles mal élucidés, mais entraînent des
variations chez des bovins de même race (BENDIXEN)(5).
- Enfin influence du poids des animaux (55) et du sexe
(99) ne semble pas devoir être prise en considération.

TABLEAU 3

variation des normes sanguines des valvées de race Jers
en fonction de l'âge.

Nombre d'an ^x	Age	Leucocytes /ml	FORMULE EN %			
			Neutrophiles	Lymphocytes	Monocytes	Eosinophiles Basophiles
6	3k-4km	7557	28,2	62,9	8	0,8
						0,1
5	7k-9m	8000	2,8	92,2	8	1
						0
8	11 - 12m	8281	12,2	78,4	6,9	1,5
						0,3
5	15 - 19m	8840	26,2	63	3,4	6,6
						0,2
11	20 - 36m	8350	24	64,5	5	6
						0,5
7	3 - 4ans	7053	25	50,5	3,8	9,7
						1
8	4 - 6ans	5350	21	64,2	5	9,8
						1
7	5 - 14ans	6630	18,5	65,8	3,2	12
						0,5

TABLEAU 4

Normes sanguines de la lignée blanche pour des femelles de race Jersey.

Age	Nombre d'an ^x	Leucocytes	Neutrophiles Immatures	Neutrophiles Matures
1 - 6m	16	8750 ± 2500	50 ± 75	3000 ± 1750
6 - 12m	10	7750 ± 1800	0	800 ± 450
1 - 2ans	14	9000 ± 2500	0	2350 ± 1400
2 - 3ans	31	9400 ± 1750	25 ± 125	2150 ± 930
3 - 4ans	28	7700 ± 1900	0	1900 ± 950
4 - 6ans	29	7500 ± 1100	15 ± 45	1800 ± 650
> 6ans	21	7700 ± 2500	5 ± 30	1800 ± 900
////////////////////////////////////				
Age	Lympho- cytes	Mono- cytes	Eosino- philes	Baso- philes
1 - 6m	4650 ± 1300	680 ± 370	170 ± 520	50 ± 60
6 - 12m	6300 ± 1500	600 ± 170	80 ± 50	0
1 - 2ans	5900 ± 1600	420 ± 170	500 ± 380	60 ± 60
2 - 3ans	5300 ± 1200	475 ± 220	1300 ± 1000	70 ± 100
3 - 4ans	4600 ± 1050	325 ± 150	900 ± 650	50 ± 50
4 - 6ans	4000 ± 850	450 ± 200	1200 ± 700	60 ± 50
> 6ans	4250 ± 2050	350 ± 200	1300 ± 700	20 ± 30
////////////////////////////////////				

TABLEAU 5

Normes sanguines de la lignée blanche pour les femelles de race Holstein.

Age en années	Nombre d'an ^x	Numération		
		leucocy-taire	Neutrophiles Immatures	Neutrophiles Matures
1 - 2	9	11000 ± 3200	0	2260 ± 630
2 - 3	16	11400 ± 2100	10 ± 40	3900 ± 1350
3 - 4	34	9350 ± 2000	25 ± 20	3450 ± 1350
4 - 6	44	8150 ± 2000	30 ± 100	2800 ± 1100
> 6	17	7900 ± 1700	15 ± 25	3000 ± 1250
////////////////////////////////////				
Age en années	Lympho-cytes	Mono-cytes	Eosino-philés	Basophiles
1 - 2	6880 ± 1250	350 ± 100	620 ± 400	30 ± 50
2 - 3	5800 ± 2100	860 ± 300	750 ± 550	60 ± 70
3 - 4	4900 ± 1250	300 ± 350	630 ± 525	25 ± 40
4 - 6	4200 ± 1500	550 ± 300	550 ± 350	35 ± 25
> 6	3750 ± 950	450 ± 200	650 ± 500	40 ± 30
////////////////////////////////////				

3°/ Conclusion

Numération et formule leucocytaires ne semblent donc varier avec conséquence que chez les animaux âgés de 1 à 5 ans.

L'importance des facteurs autres que l'âge ne semble pas devoir être retenue vu leur influence limitée et transitoire (CRESPEAU)(17).

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A Manifestations cliniques

I SYMPTOMES GENERAUX

Ils ne sont ni constants ni spécifiques mais l'étude de plusieurs cas permet de retenir souvent:

- de l'asthénie avec amaigrissement; l'évolution est le plus souvent lente mais parfois brutale.
- chute de la production lactée.
- essoufflement et polypnée avec parfois de la tachycardie
- anémie: elle est inconstante au début mais se développe progressivement. Chez le veau elle peut être brutale et profonde.
- hyperthermie: elle est inconstante et se rencontre surtout chez les jeunes sujets.

Ces signes peuvent se prolonger pendant plusieurs semaines, précédant ou accompagnant les signes locaux plus spécifiques, résultant de lésions tumorales.

II MANIFESTATIONS TUMORALES

L'apparition des tumeurs est soit généralisée, soit localisée à un organe ou un groupe d'organes.

1°/ Les formes généralisées

a) Tumeurs des noeuds lymphatiques

Cette forme est la plus fréquente et la plus caractéristique de la maladie.

Elle se traduit par:

- Une adénomégalie débutant généralement au niveau des noeuds lymphatiques cervicaux (parotidiens, atloïdiens, sous-maxillaires).
- Puis il y a extension à l'ensemble des ganglions;

les localisations les plus accessibles sont: les noeuds lymphatiques prescapulaires, précruraux, rétromammaires, du flanc, iliaques de l'entrée du bassin.

Notons que l'atteinte est généralement symétrique.

Les noeuds lymphatiques sont fermes, bien délimités, relativement mobiles sous la peau, lisses, indolores. L'envahissement périganglionnaire existe mais n'est pas très fréquent. Cette atteinte lymphatique entraîne souvent des troubles fonctionnels variés tels que:

- dysphagie
- dyspnée par hypertrophie des noeuds lymphatiques trachéobronchiques
- oedèmes sous-maxillaires et stase jugulaire
- constipation et météorisation chroniques

b) Les localisations viscérales.

Elles sont très nombreuses et les plus caractéristiques sont:

- tumeurs du tube digestif s'accompagnant de méloéna et de diarrhée. La localisation principale se fait surtout au niveau de la caillette et généralement chez l'adulte.
- tumeurs du foie et du rein principalement observées chez les veaux.
- tumeurs cardiaques avec stases veineuses et troubles d'insuffisance. L'adulte est fréquemment atteint.
- tumeur du thymus se manifestant par une déformation lisse et régulière de la base du cou.
- tumeur rétro-orbitaire accompagnée d'exophtalmie et tumeur épidurale avec paraplégie flasque sont des manifestations rares.

c) Localisations cutanées

Formes très rares, débutant par l'apparition brutale de multiples lésions papuleuses circonscrites au niveau de la peau du cou, du dos, des cuisses. Ces papules suites se

transforment en nodules fermes, dépilés, squameux. Il y a parfois une adénopathie satellite.

Ces formes évoluent lentement avec parfois des épisodes de rémission complète et d'effacement des lésions. Elles peuvent se prolonger plus d'un an avant la généralisation.

2°/ Les formes localisées

Ces cas d'observation plus rares affectent surtout l'animal adulte. Il y a atteinte d'un groupe de noeuds lymphatiques seul (profond ou superficiel) ou d'un seul organe (thymus, coeur, cailliette, rein).

Ces formes sont généralement responsables de symptômes non-spécifiques qui dépendent de la localisation et dont l'étiologie est difficile à préciser lors de l'examen clinique.

III EVOLUTION DE LA MALADIE

C'est une maladie régulièrement mortelle qui affecte les animaux âgés principalement de 2 à 8 ans. Toutefois l'infection du veau et du fœtus est signalée (BENDIXEN)(5), (TOLLE)(109).

L'évolution varie avec l'âge:

- chez l'animal adulte (de 2 ans au moins):
L'évolution est subaiguë ou chronique; plus rarement aiguë. L'issue dépend des localisations, néanmoins le plus souvent il y a mort par défaillance cardiaque. Des cas exceptionnels de stabilisation ont été observés durant quelque temps mais la rechute est inévitable et mortelle.
- chez l'animal jeune:
L'évolution est presque toujours aiguë en quelques semaines avec amaigrissement, anémie, hypothermie.

Nous retiendrons de cette étude clinique le caractère frustré et non-spécifique des symptômes, à l'exception toutefois de la forme tumorale des noeuds lymphatiques.

B Etudes lésionnelles

Si les symptômes ne sont pas toujours évocateurs de la maladie, les lésions permettent le plus souvent de la reconnaître. Nous envisagerons une étude macroscopique, histologique, et hématologique.

I ETUDE MACROSCOPIQUE (BENDIXEN) (5), (MARSHAK et col.) (61) et (PARODI) (84).

I°/ Les noeuds lymphatiques

L'atteinte est quasi constante même si elle n'est pas toujours généralisée. Leur taille est fortement augmentée, la capsule est lisse et la forme générale est conservée. La section montre un tissu humide, de consistance molle, de couleur grisâtre avec parfois des foyers hémorragiques ou nécrotiques jaunes et secs.

Exceptionnellement il peut y avoir rupture de la capsule avec infiltration des tissus périphériques.

Parfois il n'y a pas d'hypertrophie notable, mais à la section nous pouvons observer des nodules sous-capsulaires ayant l'aspect du tissu leucosique: c'est une lésion débûtante, la coalescence des nodules aboutissant à l'état précédent.

2°/ Les autres organes hémolymphopœïétiques

a) La rate

Le pourcentage de cas avec atteinte de la rate varie: chez l'adulte il est de 11% (MARSHAK)(61), de 37%(BENDIXEN)(5). Chez l'animal jeune il serait de 80% (HUGOSON)(43). Il s'agit d'une splénomégalie diffuse; la section montre une pulpe rougâtre, très molle, parsemée de granulations blanc-grisâtre. A l'autopsie de certains animaux il a été parfois remarqué une déchirure de la capsule avec éclatement de la rate et hémopéritoine.

b) Les ganglions hématiques

Selon LABELLE et CONNER leur atteinte serait constante. Ils sont hypertrophiés avec présence d'un tissu grisâtre à la section.

c) Le thymus

La tumeur thymique n'est observée que chez les jeunes animaux. Elle évolue seule ou en association avec une adénomégalie généralisée si la vie de l'animal est suffisamment longue.

Cette tumeur est envahissante: elle gagne la région cervicale inférieure, le médiastin antérieur, ainsi que la région de la gouttière jugulaire inférieure entraînant un œdème local (HUGOSON)(43).

d) Le foie

Son atteinte est très fréquente chez l'animal jeune et se retrouve dans la moitié des cas chez l'adulte.

Les lésions peuvent prendre 2 aspects: soit une hépatomégalie diffuse importante, avec un foie décoloré, jaunâtre friable, marbré d'un fin réseau grisâtre; soit présence de volumineux nodules leucosiques plus ou moins coalescents.

e) La moelle osseuse

TABLEAU 6

Répartition des localisations tumorales observées dans 28 cas de leucose bovine.

(d'après A.L. PARODI et M.-P. COTTARD)

	Adénomé- galie généralisée	Thymus	Rate	Moelle osseuse	Foie	I.D. (cailllette)
Forme juvénile 10 cas	8 (80%)	4(*) (40%)	8 (80%)	2 (20%)	9 (90%)	2 (20%)
Forme adulte multicentrique 17 cas	12 (70%)	(0%)	10 (58%)	(0%)	7 (40%)	13 (80%)
Forme cutanée 1 cas	1	—	1	—	—	1
Total=28 cas	21 (75%)	4 (14%)	19 (68%)	2 (7%)	16 (57%)	16 (57%)
////////////////////////////////////						
	Coeur	Reins	Poumons	Utérus	Peau	Système nerveux
Forme juvénile 10 cas	4 (40%)	8 (80%)	4 (40%)	1 (10%)	— (0%)	— (0%)
Forme adulte multicentrique 17 cas	10 (58%)	11 (64%)	1 (6%)	7 (40%)	(0%)	2 (12%)
Forme cutanée 1 cas	1	—	—	—	1	—
Total=28 cas	15 (53%)	17 (60%)	5 (18%)	8 (28%)	1 (3,5%)	2 (7%)

(*) L'âge de ces quatre animaux variait de 3 à 6 mois.

Les lésions les plus nettes sont observées chez le veau et notamment lors d'évolution aiguë où l'atteinte serait de 80% des cas selon (HUGUSON)(43).

On observe une moelle grisâtre de consistance molle avec parfois des foyers nécrotiques. Ceci se remarquant très bien sur les surfaces de section des corps vertébraux.

3°/ Les autres organes

a) Le coeur

Il est très souvent atteint chez l'adulte (PARODI)(84). La lésion la plus fréquente est celle de l'oreillette droite avec apparition de nodules de tissu leucosique que l'on retrouve souvent sur le ventricule droit. Si la survie est longue il y a envahissement du myocarde de façon diffuse: on observe alors un coeur pâle, marbré de sillons blanchâtres associé à des nodules déformant les parois épicaudiques et endocardiques.

b) Les reins

Leur atteinte est fréquente, 80% chez le veau, 60% chez l'adulte. Chez le veau, les lésions peuvent prendre 2 aspects: soit une infiltration diffuse de la corticale avec un organe hypertrophié de consistance friable, de teinte pâle, cireuse; soit la présence de gros nodules plus ou moins confluents, parsemant la corticale et faisant saillie.

Chez l'adulte il y a présence de volumineux nodules déformant l'organe et s'étendant parfois à la médullaire.

c) Le tube digestif

L'affection se situe principalement à la caillette surtout chez l'adulte (50% des cas) et parfois au niveau des plaques de PEYER.

Les lésions de la caillette sont de type nodulaire ou de type diffus avec ulcération importante de la muqueuse et hémorragies.

d) L'utérus

Il est atteint dans une proportion variant de 30 à 50% des cas. Cette atteinte peut être compatible avec une gestation normale: le placenta demeurant indemne de toute infiltration (MARSHAK)(61). La lésion est de type infiltration diffuse.

e) La peau

Les lésions se manifestent sous la forme de nodules de tissu leucosique enchassés dans le derme et souvent ulcérés.

f) Manifestations diverses et très rares

- atteinte du poumon et des plèvres: le poumon est alors grisâtre et d'aspect lardacé.
- atteinte du système nerveux: principalement en région lombo-sacrée avec compression de la moelle épinière par un manchon de tissu leucosique.
- infiltration de l'espace rétroorbitaire.
- atteinte osseuse (ALENCAR)

4°/ Formes anatomocliniques de la maladie

Selon BENDIXEN, dont les travaux ont été reconnus par le Comité International de la leucose bovine, nous reconnaissons 3 formes:

- forme multicentrique de l'adulte: affectant les animaux de plus de 3 ans, évoluant de façon subaiguë ou chronique et affectant surtout les noeuds lymphatiques.
- forme juvénile: affectant les animaux de moins de 2 ans, d'évolution aiguë, le plus souvent généralisée avec infiltration diffuse des organes et anémie profonde. Il faut y inclure l'existence d'une forme thy-mique.
- forme cutanée: affectant les animaux adultes. Elle est très rare, d'évolution lente, avec parfois des épisodes de rémission.

Ces formes anatomocliniques correspondent aux données épi-

démiologiques dans la mesure où, la forme multicentrique de l'adulte correspond à la forme enzootique de la maladie, et les formes cutanées et juvéniles correspondent à la forme sporadique.

II ETUDE HISTOLOGIQUE

1°/ Le tissu leucosique

Le caractère commun de tous les tissus atteints est la présence de cellules lymphoïdes en très grand nombre.

a) Dans les noeuds lymphatiques

Il y a formation d'un tapis de cellules lymphoïdes masquant les structures normales. La lésion initiale est constituée par un îlot de cellules néoplasiques dans le centre clair ou dans le sinus, puis il y a extension. La capsule est infiltrée, parfois rompue.

b) Au niveau des autres organes

- La rate: elle est massivement infiltrée par des cellules lymphoïdes au niveau de la pulpe blanche puis de la pulpe rouge.
- Le foie: nous observons un envahissement péri-lobulaire puis centro-lobulaire avec écrasement des hépatocytes.
- Le rein: le tissu interstitiel est infiltré et il y a destruction des tubes rénaux.
- La moelle osseuse: elle est très souvent infiltrée bien que fréquemment normale macroscopiquement.

L'examen histologique révèle une atteinte toujours plus importante que l'examen macroscopique. Ceci montre combien est aléatoire la distinction entre les formes généralisées et localisées.

2°/ Les cellules leucosiques

L'examen cytologique effectué sur des calques de tissu leucosique (SQUIRE) permet de reconnaître: des lymphoblastes, des prolymphocytes, des lymphocytes et des cellules-souches.

La leucose bovine est une leucose à lymphoblastes ou à prolymphocytes dans la majeure partie des cas. D'autre part ces cellules sont de type B (106),(73), plus rarement une association de cellules B et T.

A côté de ces cellules d'aspect normal (normis leur nombre) il existe des cellules anormales avec un noyau indented à nucléoles nombreux et volumineux, à cytoplasme vacuolaire riche en granulations azurophiles, et montrant des figures de mitoses atypiques. Ces cellules ont des critères biochimiques de cellules néoplasiques(72).

III MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES

1°/ L'hémoqramme

a) Modification quantitative

a-I Les globules rouges

Selon KOLB(49) la valeur moyenne par mm^3 de sang d'érythrocytes chez les bovins sains est de 5 à 7×10^6 . Chez l'animal leucosique les résultats sont très variables:

- Chez l'animal adulte, l'anémie est inconstante, souvent tardive (WINQUIST)(113).
- Chez l'animal jeune, l'anémie est brutale, constante et grave (HUGOSON)(43). Elle résulte à la fois des hémorragies(digestives surtout), de l'hypoplasie médullaire et d'une anémie auto-immune (MARSHAK)(61).

La numération des globules rouges apporte peu de renseignements intéressants.

a-2 Les globules blancs

La valeur normale moyenne et ses facteurs de variation ont été rappelés au chapitre III.

Lors de leucose bovine, la numération des leucocytes se trouve modifiée de façon variable: chez l'adulte (forme enzootique de la maladie) la leucocytose existerait dans moins de 50% des cas pour FELDMANN(25), dans 55% des cas pour WEBER(112), dans 60 à 70% des cas pour ROSENBERGER (98), dans 20 à 30% des cas pour MARSHAK(61). Chez le jeune, elle existerait dans 90 à 95% des cas.

L'étude de la formule leucocytaire permet de révéler lors de leucose avec leucocytose, une modification des lymphocytes.

Et, bien que la lymphocytose ne puisse être considérée comme un signe spécifique de leucose bovine, elle reste cependant l'un des facteurs les plus importants de l'hématologie. En cas de leucocytose, il faudra donc se reporter aux valeurs de la lymphocytose: ce sont les bases des clefs hématologiques. Cette leucocytose varie beaucoup avec les auteurs de 15000 à 100000 lymphocytes par mm^3 . Nous notons en outre des cas de leucose tumorale sans modification hématologique.

Compte tenu des modifications observées au chapitre III, il peut être délicat de juger un état de lymphocytose. Le Comité International de la leucose bovine définit ainsi la lymphocytose: "Augmentation absolue de la numération lymphocytaire, égale à 3 ou plus de 3 déviations standards au dessus de la moyenne déterminée pour la race et pour le groupe d'âge concerné, chez des animaux appartenant à un troupeau indemne de leucose".

b) Modification qualitative

b-I Les globules rouges

Selon MARSHAK(61) l'anémie observée est de type normochrome et normocytaire.

b-2 Les globules blancs

L'ensemble des travaux effectués a eu pour but de rechercher des signes caractéristiques, voire même pathognomoniques de la leucose. Mais rien jusqu'ici ne semble donner de résultats fiables.

- Modification morphologique: de nombreux auteurs(DUTOIT, NIEPAGE, BENDIXEN)(17) ont décrit différents types de lymphocytes. Devant le nombre de dénominations, le Comité International de la leucose bovine (45) définit:

- * Le lymphocyte normal comme étant un "lymphocyte correspondant aux standards acceptés comme ceux d'une morphologie normale".
- * Le lymphocyte immature: "lymphocyte ayant un noyau rond présentant des petits amas de chromatine et, un ou plusieurs nucléoles".
- * Le lymphocyte atypique: "cellule dont les caractères morphologiques s'écartent de ceux considérés comme normaux, ayant fréquemment un noyau double ou indented un rapport nucléo-cytoplasmique considérablement augmenté et un cytoplasme peu colorable: ce cytoplasme peut contenir des vacuoles et parfois des granulations azurophiles en nombre supérieur à la normale".
- * Le lymphocyte anormal: "c'est une cellule dont le noyau a souvent une structure et une taille anormales et dont le cytoplasme vacuolaire est irrégulièrement basophile. Le rapport nucléo-cytoplasmique est fréquemment anormal. Le noyau présente un ou plusieurs nucléoles souvent".

L'ensemble de ces cellules se retrouve parfois chez les animaux sains mais toujours en petit nombre. Aussi aucune modification morphologique de la lignée lymphocytaire ne semble spécifique de la leucose. Seule l'augmentation de leur pourcentage associé à une lymphocytose élevée permet de confirmer l'existence d'une leucémie, laquelle permet d'expliquer les lésions leucosiques des

organes non hématopoïétiques.

- Modifications cytochimiques et cytoenzymologiques.

- * L'examen en fluorescence après action de l'acridine orange a permis de révéler une coloration rouge intense des lymphocytes leucosiques. Mais les résultats semblent inconstants pour être pris en considération.
- * STÖBER(102) a montré une augmentation de l'activité enzymatique des cellules malades telles que:
 - phosphatases alcalines
 - lacticodeshydrogénase
 - succinodeshydrogénase
- * CHANDER et GILMAN signalent une augmentation in vitro de l'assimilation de la thymidine tritiée se traduisant par une augmentation de la synthèse de DNA.

- Modifications sériques

- * MATTHEUS et STRAUB(63) montrent l'existence de paraprotéines (I.G. incomplètes) migrant en électrophorèse comme une alpha-globuline.
- * KARMOLIEV signale une augmentation des bêta-globulines et des séroglycoïdes.

2°/ Le myélogramme

Lors de leucose, la ponction médullaire permet de révéler une infiltration des cellules leucosiques avec raréfaction des autres cellules.

Selon WINQUIST et MARSHAK (61), il existerait un parallélisme entre l'envahissement médullaire et la leucémie.

C CONCLUSION

Du point de vue clinique et anatomo-clinique, la leucose bovine se présente comme une hémopathie maligne d'origine lymphoïde évoluant sous la forme de lymphosarcome souvent généralisé, avec des phases leucémiques variables permettant d'expliquer les envahissements des organes non hématopoïétiques. La valeur diagnostic d'un certain nombre de tests nématologiques et cytologiques semble intéressante mais reste d'une importance pratique relative dans le dépistage, tant les méthodes sont fines; dépistage que nous envisageons après l'étude étiologique et épidémiologique.

CHAPITRE V

ETIOLOGIE

I LE VIRUS DE LA LEUCOSE BOVINE: LE FACTEUR DETERMINANT

Ce n'est qu'en 1964 que DUTCHER et col.(22) apportèrent les premières preuves de l'existence de particules ressemblant à des particules virales de Type-C dans le lait ou le tissu de vaches appartenant à un troupeau à haute fréquence de leucose.

Néanmoins aucune interprétation définitive des résultats ne fut possible. Ce n'est qu'en 1969 que MILLER et col.(64) ont mis en évidence des particules de Type-C dans des cultures à court terme de lymphocytes de bovins atteints de leucose après stimulation à la phytohémagglutinine (PHA). Confirmation en a été donnée par KAWAKAMI et col.(47), DUTTA et col.(23), STOCK et FERRER (103), plus récemment par GUILLEMAIN, LEVY et col.(35).

L'origine virale de la maladie ne fait donc plus aucun doute et nous allons étudier les caractères de ce virus.

I°/ Culture du virus

De nombreuses techniques ont été mises au point, cependant la méthode la plus usitée est l'inoculation in vitro de cultures monocellulaires de tissu. Celles-ci permettant entre autre d'observer l'infection, la propagation, l'effet cytopathogène, d'étudier le surnageant cellulaire et les tests de neutralisation.

Le tableau 7 (II5) donne un aperçu des différentes lignées cellulaires utilisées.

Citons une autre technique très utilisée qui est celle des cultures à court terme de lymphocytes de bovins atteints de leucose et stimulées par divers agents (tableau 8)(II5).

TABLEAU 7

Pouvoir infectieux in vitro du BLV

Cellules hôtes		Infection ^a	Réplication ^b
Origine			
Poumon Chauve-Souris	TbILu	+	+(très rapide)
Thymus Chien	FCf ₂ Th	+	+(modérée)
Ovaire Chèvre	S- 743	+	+(modérée)
Poumon Singe Rhésus	DBS-FRhLu	+	+(modérée)
Rate Foetus Ovin	FLS-NI-I22B	+	+(lente)
Rate Embryon Bovin	BESP	+	-
Thymus Boeuf	Bth-287	+	-
Thymus Boeuf	Bth-434	+	-
Coeur Boeuf	CEHC-I	+	-
Rate Chimpanzé	PT00ISp	+	?
Poumon d'Embryon Humain	WI-38	+	-
Peau d'Embryon Humain	R900F	+	-
Embryon Souris	3T3	-	-
Rein de Rat	NHK	-	-

^a Déterminée par la présence continue de cellules contenant l'Aq interne du BLV détecté par I.F. avec des sérums de référence. Un sérum bovin (Se 354) contenant un fort taux d'Ac anti BSV et aucun Ac anti BLV a été utilisé comme témoin négatif.

^b Déterminée par le test de la reverse transcriptase sur le surnageant obtenu chaque 7-15 jours et par des examens périodiques au microscope électronique.

TABLEAU 8

Différentes méthodes d'induction de la virogénie.

Méthodes in vitro	Exemples
1°/ Surinfection virale.....	Virus sarcomatogènes défectifs + virus leucémogènes auxiliaires. Ex = RSV(Bryan) + ALV
2°/ Hybridation cellulaire (fusion de cellules permises et non permises).....	Cellules de Hamster transformées par le RSV + cellules de Poulet.
3°/ Agents physiques (radiations ionisantes).....	Production d'ALV par irradiation de cellules de Poulet "virus-free".
4°/ Agents chimiques -BudR(5-Bromodésoxyuridine)..... et IudR(5-Iododésoxyuridine)	- Production de MLV par les cellules embryonnaires de Souris AKR - Production de virus par les cellules normales de Cobaye ou de Chat (virus C.C.C.)
-P.H.A.(phytohémagglutinine)..... et Con-A(Concanavalline-A)	- Production de virus par les cellules leucémiques de Bovin.
Cycloheximide.....	- Production de MLV par les cellules embryonnaires de Souris.
5°/ Induction spontanée.....	Production de virus par les cellules de Porc = lignée PK15.
Méthodes in vivo	Exemples
1°/ Irradiation in vivo.....	Leucémie virale(RadLV) radioinduite de la Souris(leucémie de Kaplan).
2°/ Inoculation d'un virus oncogène hétérospécifique.....	Production de HALV par inoculation de MSV.
3°/ Inoculation de cellules tumorales....	Virus félin RDII4.

2°/ Morphologie

La morphologie du virus leucémogène bovin (BLV) est voisine de celle des oncornavirus de Type-C (11), (23), (27), (34), (64), (101) à savoir:

- particule d'un diamètre de 90 à 120nm
- présence d'un nucléoïde central dense aux électrons
- existence d'un espace clair séparant le nucléoïde de l'enveloppe
- enveloppe externe irrégulièrement sphérique avec de courts spicules

La densité de cette particule est de l'ordre de 1,5g par ml en gradient de sucrose.

3°/ Constitution

Différentes études ont permis de révéler la présence de:

Un RNA dont la constante de sédimentation est de 60 à 70 S (degré Svedberg). Il semblerait que cet RNA soit constitué par 2 sous-unités 35 S(9).

Une DNA polymérase RNA dépendante (reverse-transcriptase) dont l'activité est d'autant stimulée in vitro que le milieu est riche en ion Mg^{++} (33), (48). Remarquons que le BLV diffère en ce sens des autres particules virales de Type-C.

Des polypeptides de 2 types: glycosylés et non glycosylés

- Les non glycosylés les plus importants sont:

- * un polypeptide de poids moléculaire voisin de 24000 et dénommé P_{24} (18), (33), (79), (56). Ce polypeptide est éther-résistant et se situe à l'intérieur du virion. Il est différent de l'Ag interne P_{30} des autres oncornavirus.

- * un polypeptide de poids moléculaire 15000: le P_{15}

- * un polypeptide de poids moléculaire 35000: le P_{35}

- Les glycosylés

Le plus important ayant un poids moléculaire voisin de

60000 (18),(79),(89) est nommé Gp 60. Le Gp 60 a été extrait du surnageant des cultures productrices de BLV. Il est éther-sensible et porté par les spicules de l'enveloppe virale.

Il semble donc que le BLV diffère du point de vue constitutionnel des oncornavirus connus jusqu'ici, principalement par son polypeptide P₂₄ et par sa DNA polymérase RNA dépendante, dont l'activité est stimulée par des fortes concentrations en ion Mg⁺⁺.

4°/ Biologie

Les particules virales se forment par bourgeonnement à la surface de la membrane des cellules productrices de virus ou à la surface de l'enveloppe de vésicules intra-cellulaires (tableau 9)(115).

LA replication semble se faire selon le schéma de la figure 10 (115) qui est celui des autres oncornavirus. Ce schéma laisse prévoir une transmission verticale et horizontale.

5°/ Pouvoir antiqénique

Il se manifeste in vivo et in vitro.

a) On peut observer in vivo:

- Une lymphocytose persistante: c'est une conséquence quasi régulière de l'état d'infection par le BLV. Elle apparaît vite, 3 ou 4 mois après l'infection expérimentale (50), mais pas avant l'âge de 2 ans dans les conditions naturelles. Elle est associée le plus souvent à l'existence d'anticorps anti-BLV (53),(57),(65)(81),(85).
- L'apparition de lymphosarcome sous forme de leucose enzootique(adulte) ou sporadique(forme juvénile et cutanée). Les causes du développement des sarcomes sont

TABLEAU 9

Représentation schématique de la production de virus par bourgeonnement et de la morphologie des particules virales de type C.

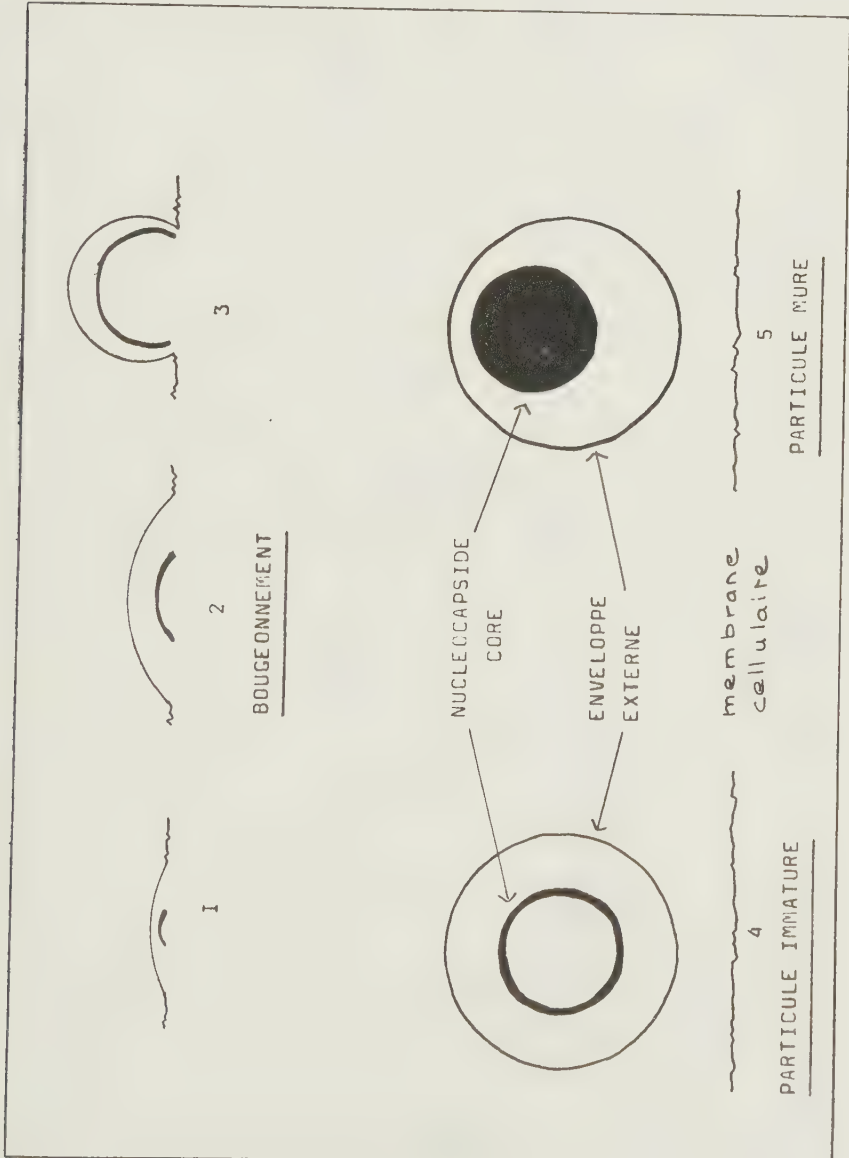
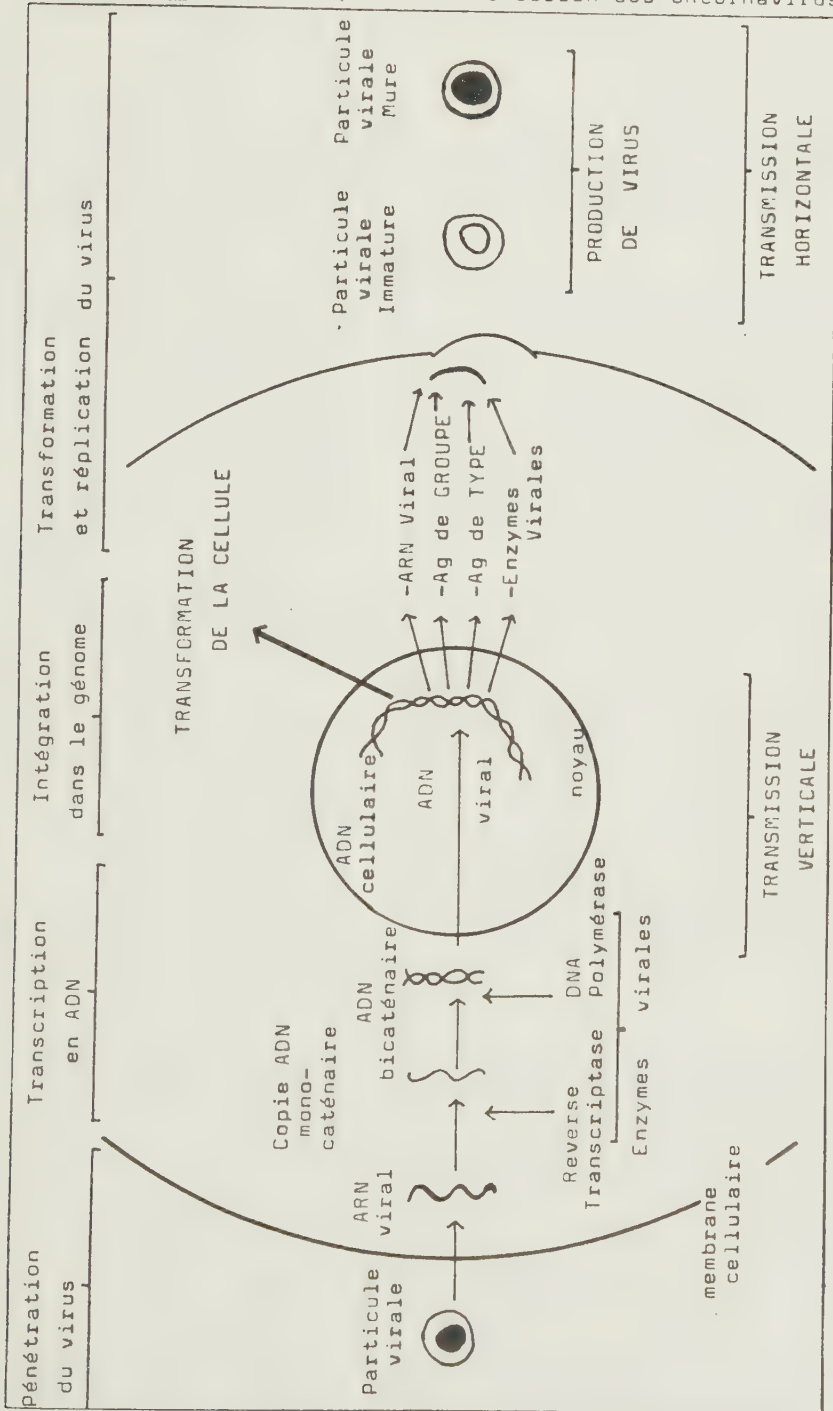


TABLEAU 10 Réplication et transmission des oncornavirus



inconnues. Il convient de noter que la présence d'anticorps n'a aucune influence sur l'apparition des tumeurs; et, au contraire, celles-ci sont plus fréquentes chez les animaux à hauts taux d'anticorps (28), (53), (54).

- L'existence d'anticorps dont le rôle protecteur est nul semble-t-il et dont nous étudierons ultérieurement les caractères.

Remarque: in vivo, le virus n'est pas libéré en quantité mesurable dans le sang des animaux leucosiques. Mais les inducteurs de virogénie (PHA Concanavaline-A) permettent de le révéler dans les cultures faites à partir de lymphocytes

b) On peut remarquer in vitro

Le BLV possède in vitro 2 effets:

- un effet cytotoxique: l'apparition in vitro de particules virales est toujours associée à une dégénérescence des cellules, le virus semble même plus spécialement libéré par les cellules en état de lyse (35).
- un effet syncytial cytopathogène dans certaines cultures: lors de l'inoculation de culture par des cellules infectées ou par du surnageant de cultures infectées, il apparaît des syncytii (cellules à plus de 5 noyaux) Cet effet est inhibé si l'on ajoute du sérum de bovins atteints de leucose.

c) Conclusion

L'infection d'un organisme ou d'une culture cellulaire par le BLV se traduit par de nombreuses manifestations dont la précocité d'apparition et l'importance sont variables mais laissent entrevoir des possibilités de détection plus ou moins précoces.

6°/ Pouvoir immuniqène

Il se traduit par l'apparition chez l'animal malade ou infecté, d'anticorps en réponse à ou aux antigènes produits

par le BLV. Ces anticorps sont détectables par différentes méthodes, dont la mise en oeuvre est plus ou moins précoce par rapport au moment de l'infection. Nous étudierons ces anticorps en fonction des techniques utilisées lors de leur découverte (tableau II)(115).

a) Technique d'immuno-diffusion en gélose (A.G.I.D.).
(33),(57),(91).

Cette méthode fait intervenir les antigènes P_{24} et Gp 60. Le test A.G.I.D. avec l'Ag Gp60 est plus précoce et plus sensible que l'A.G.I.D. P_{24} .

C'est une technique commode à mettre en oeuvre, de bonne sensibilité. C'est la méthode de choix dans les enquêtes de masse, et elle peut être faite sur des extraits d'organes prélevés à l'abattoir (97). Elle a été retenue par la réunion des experts de la C.E.E. à Rotterdam en 1977 pour les pays du marché commun (méthode A.G.I.D. Gp 60).

b) Technique d'immunofluorescence (I.F.).

Elle a été mise au point par FERRER et col.(28),(29) et révèle des anticorps dirigés contre les antigènes intracytoplasmiques de cellules productrices de BLV et en particulier contre le P_{24} .

La détection utilise des antigènes préparés par des lymphocytes de bovin infecté maintenus en lignée continue et fixés par l'acetone.

C'est une méthode spécifique, de bonne sensibilité (supérieure à l'A.G.I.D. P_{24}). Elle est cependant peu utilisée car la lecture des réactions reste délicate. Il est de même difficile d'apprécier les résultats faiblement positifs.

c) Technique de fixation du complément (F.C.).

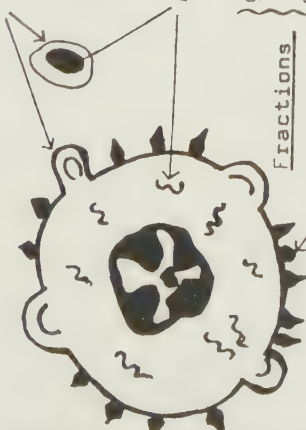
Mise au point par MILLER et col.(66) et éprouvée par de nombreux auteurs (53),(91).

L'antigène utilisé est le surnageant concentré de cultures cellulaires productrices de BLV.

Les anticorps détectés sont dirigés contre les Ag Gp 60, P_{24} , et P_{14} (18). C'est une méthode assez sensible (moins

TABLEAU II

Immunologie des oncornavirus.

<u>ANTIGENES</u>	<u>MISE EN EVIDENCE</u>	<u>ANTICORPS</u>
 Ag de TYPE (enveloppe virale) Ag de GROUPE Ag GS gs1 Spécifique d'espèce gs3 Inter-spécifique (nucléocapside virale) Fractions Ag de MEMBRANE (Ag Cellulaire)	- F.C. - Neutralisation - Interférence virale	Ac Anti-Types (Ac Neutralisants)
	- Précipitation gélose - F.C. - I.F.	Ac Anti-gs
	- I.F. - Cytotoxicité	Ac Anti-Ag de membrane (Ac Cytotoxiques)

que l'A.G.I.D. Gp 60) précoce et automatisable. Il faut cependant noter l'action anti-complémentaire de nombreux sérums de bovins: il est nécessaire de traiter les sérums à tester sous peine d'erreur par défaut.

d) Technique d'immunopéroxydase

Expérimentée par RESSANG et al.(91).

La sensibilité serait voisine de celle de la réaction de fixation du complément.

e) Méthode de radio-immunologie (R.I.A.)(56),(54).

Cette méthode est très sensible mais nécessite l'utilisation d'antigènes très purs.

Les anticorps détectés sont dirigés contre le P₂₄ et le Gp 60. La technique est quantitative, très sensible, et suit la croissance de la lymphocytose.

f) Technique de séro-neutralisation (V.N.A.)(26).

Il s'agit de mettre en évidence l'inhibition du pouvoir syncytial du BLV en présence de sérum de bovins atteints.

La lecture se fait en 6 jours et l'intérêt des résultats est comparable à ceux de l'A.G.I.D. Gp 60.

g) Technique d'inhibition de la polycaryocytose précoce (E.P.I.)(36).

Elle met en jeu le pouvoir inhibiteur du sérum de bovins atteints sur la propriété d'induire précocement des syncytii que possède une culture cellulaire productrice de BLV (F.L.K.-BLV) cultivée avec des cellules cc-81.

C'est une méthode rapide, quantitative et de grande sensibilité.

h) Technique d'inhibition de la libération des particules virales (V.R.I.).

Etudiée par ONUMA et col.(81) elle consiste à révéler l'action inhibitrice du sérum de bovins sur la production de virus par des cultures. Cet effet est réversible.

Les effets responsables de cet effet seraient dirigés

contre un antigène de la surface cellulaire induit par l'infection virale.

i) Technique des anticorps anti-reverse-transcriptase

Comme son nom l'indique, il s'agit de détecter les anticorps induits par la reverse-transcriptase. C'est une méthode peu sensible.

7°/ Conclusion

Le BLV est actuellement reconnu comme étant l'agent de la leucose bovine. Ses caractères morphologiques, biochimiques et biologiques le rapprochent des particules virales de Type-C dont il diffère par certains caractères.

Son action dans un organisme sain déclenche une production d'anticorps diversement mis en évidence. Néanmoins les tests les plus pratiques (sensibilité, rapidité de mise en oeuvre) sont les tests A.G.I.D. Gp 60, F.C., inhibition précoce de l'effet syncytial. Le test R.I.A. reste cependant le plus sensible et le plus spécifique, car il utilise des antigènes très purifiés mais difficiles à produire.

La réponse immunitaire à l'infection par le BLV est quasi totale chez des animaux à lymphocytose persistante ou provenant de troupeaux à plusieurs cas.

Enfin, elle n'existe généralement pas dans les normes sporadiques (53), (65), (80), (81), (85), (91).

II CAUSES FAVORISANTES

I°/ Causes extrinsèques

Elles ont été très étudiées en Allemagne lors du développement de la maladie. L'influence de facteurs tels que: le

sol, le climat, l'alimentation n'ont jamais permis de conclure de façon précise. Par ailleurs, il faut noter que GOETZE nie l'effet de ces facteurs.

2°/ Causes intrinsèques

a) La race

Il semble que les races laitières soient plus sensibles que les races à viande. Ici, il faut noter que la notion de vie économique intervient: beaucoup de bovins à viande sont tués comme "veau de boucherie" (à 6 mois), ou comme boeuf ou taurillon (à 18-30 mois). Alors que les races laitières ont une longévité beaucoup plus importante.

Néanmoins, 2 séries d'enquêtes effectuées aux U.S.A. ont établi la plus grande sensibilité des races laitières à âge égal (3), (41).

b) Le sexe

Aucune véritable influence n'a été mise en évidence. Ici remarquons que les mâles sont tués toujours plus précocement que les femelles.

c) L'âge

C'est un facteur important: la leucose enzootique bovine est une maladie de l'adulte. REISINGER en 1963 (90) donne 99% des cas après l'âge de 2 ans et 90% des cas après 5 ans. L'âge optimum étant 3 ans.

d) Les facteurs génétiques

Les études faites sur la descendance ont permis de constater que:

- le rôle des facteurs génétiques est indiscutable mais insuffisant pour parler de l'existence d'un gène dominant (24).
- les filles de vaches leucosiques sont plus sujettes à la leucose. Les taureaux jouent un rôle important dans la transmission d'une résistance ou d'une sensibilité à la maladie (46).

- la possession de certains allèles de certains groupes sanguins prédispose à la maladie: (IOU)
- * les allèles $BC_3O_3Y_2O'$ et $Y_2E'I'$ sont rencontrés chez les animaux leucosiques âgés de 2 à 4 ans uniquement
- * les allèles L et Z sont plus souvent rencontrés chez des animaux leucosiques.
- * l'allèle I se rencontre surtout chez les animaux sains.

3°/ Conclusion

Les faits constatés montrent incontestablement le rôle des facteurs favorisants dans l'apparition de la leucose. L'importance des facteurs génétiques laisse supposer une transmission héréditaire, soit du virus, soit d'un facteur de résistance ou de sensibilité au virus.

III CONCLUSION

La leucose bovine est donc une maladie virale due à un virus voisin des particules virales de Type-C décrites par BERNHARD.

La détection de masse de l'infection par la sérologie se révèle possible et, vu le caractère "contagieux" de la maladie, devrait offrir une possibilité de contrôler son extension.

CHAPITRE V

EPIDEMIOLOGIE

I. REPARTITION GEOGRAPHIQUE ET FREQUENCE DE LA MALADIE EN FRANCE.

Les enquêtes épidémiologiques concernant la répartition et la fréquence de la leucose en France sont peu nombreuses. Seules, les études de LAZAR, SANTAMARIA, DUCIMETIERE (51) nous apportent des précisions. Ces études ont été réalisées durant les années 1964, 1965, 1966, et montrent:

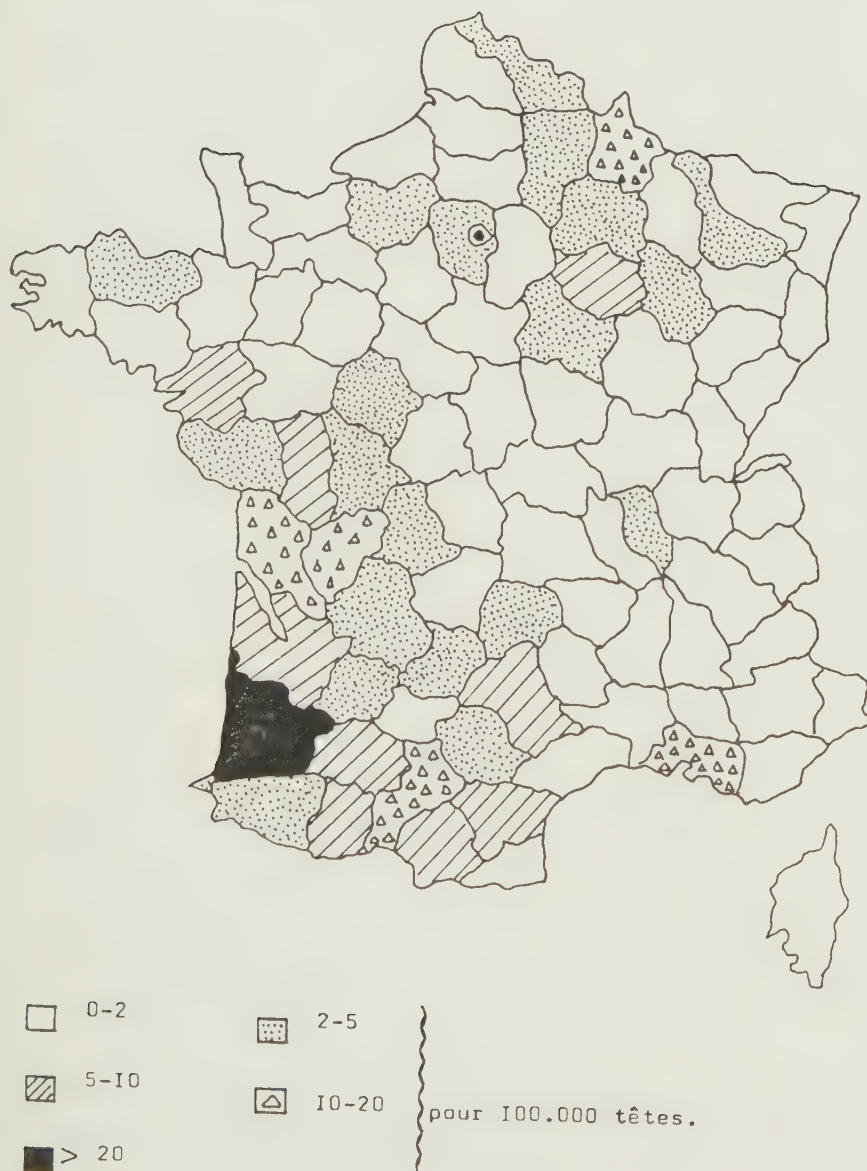
- une fréquence variant de 0 à 25 cas pour 100000.
- une régionalisation de sa répartition avec 2 zones dominantes:
 - le Nord, Nord-Est, avec une fréquence de 10 cas pour 100000.
 - le Sud-Ouest avec une fréquence d'environ 15 cas pour 100000.

La carte ci-jointe de la répartition pour l'année 1965 résume ces études. Il faut cependant noter qu'elle ne donne qu'un reflet global de la situation: en effet, il existe des zones (30 kms autour de Mont de Marsan), où la fréquence est voisine de 1 pour 1000. On comprend alors l'importance économique de la maladie à l'échelon local.

Actuellement des enquêtes régionales sont en cours. Selon la législation sanitaire, tout cas de leucose aux abattoirs et aux équarrissages doit être signalé. Mais il n'est pas encore possible de tirer des conclusions précises de ces résultats. Il semble néanmoins que la maladie soit en extension avec un taux supérieur à celui reconnu pour les années 1970: 1 à 2 cas pour 100000.

Fréquence départementale de la leucose bovine en France pour l'année 1965.

D'après Lazar, Santamaria, Ducimetière.



II MODALITE DE LA CONTAMINATION

1°/ Transmission naturelle

La leucose semble se transmettre selon 2 modalités principales:

Une transmission horizontale: c'est à dire d'un animal à un animal par l'intermédiaire des sécrétions et excré - tions.

Une transmission verticale: c'est à dire par transmission héréditaire du matériel génétique viral aux cellules sexuelles.

Il convient d'y ajouter une 3^{ème} modalité, dite épigénique, c'est la transmission verticale transplacentaire ou par le lait maternel.

a) Transmission horizontale

Il semble que ce soit la modalité la plus habituelle (83). En effet, l'apparition de lymphosarcomes dans un troupeau indemne suivait très souvent l'introduction d'un animal étranger dans ce troupeau (60). La contamination se fait à tout âge et toujours de façon lente et insidieuse.

La réponse immunologique à l'infection ne semble se manifester qu'entre le 9^{ème} et le 12^{ème} mois après le contact infectant (66), (méthode de l'A.G.I.D., Gp 60).

Les recherches de BLV sur d'autres mammifères et sur des oiseaux n'ont pas permis de mettre en évidence le BLV. Il semblerait que seuls les bovins soient "réservoir" (76).

En conclusion, la contagion horizontale paraît être la modalité la plus fréquente, tout en restant un phénomène lent, nécessitant souvent un contact répété. La séparation dans 2 bâtiments des animaux infectés et sains d'un même troupeau a permis d'éviter de nouvelles contaminations(69).

b) Transmission verticale

Eventualité la moins courante(83), elle se ferait par la transmission héréditaire du DNA pro-viral aux cellules

sexuelles.

Les études de BURNY et col.(9) semblent confirmer la fragilité de cette hypothèse. HAUMGARTENER(2) quant à lui, nie la transmission du BLV par le sperme.

KARLIKOV(46) note la plus grande sensibilité des génisses issues de mères leucosiques et pense à la transmission d'un caractère de résistance ou de sensibilité à la maladie. ERNST(24) semble le vérifier et démontre le rôle des facteurs génétiques, sans pour autant pouvoir tirer de règles.

En conclusion, la transmission verticale pourrait jouer un rôle effacé dans la transmission du virus.

c) Transmission épigénique

Elle joue un rôle capital dans la contamination des jeunes animaux. Elle se ferait de façon transplacentaire (ce qui permet de comprendre la contamination de veaux nouveaux-nés n'ayant pas encore tété),(30) ou par l'intermédiaire du lait, que nous étudierons dans le cadre des matières virulentes.

2°/ Transmission artificielle

Elle est le fait de l'homme, principalement par le biais des injections de sang, utilisées parfois en clinique courante.

Il faut donc mentionner dans ce chapitre les nombreuses tentatives d'inoculation réalisées avec du sang, du lait, du colostrum, des extraits de tumeurs, ayant permis de démontrer la possibilité d'une transmission horizontale, avec une réponse immunologique (2 à 3 mois après inoculation) (70) plus précoce, que lors de transmission naturelle.

3°/ Conclusion

Il convient donc de retenir une contamination épigénique et horizontale responsable de l'extension de la maladie. Dans tous les cas la contamination est lente, insidieuse et

nécessite une certaine promiscuité entre les animaux sains et les animaux malades.

III MATIERES VIRULENTES

1°/ Le sang

Bien que les animaux leucosiques ne présentent que très rarement une virémie, la transfusion de sang permet, nous l'avons vu, la contamination par le biais des lymphocytes infectés. Les cultures de lymphocytes d'animaux atteints permettent souvent de mettre en évidence le virus.

2°/ Le lait et le colostrum

Le rôle du lait et du colostrum est important dans la mesure où, tous deux contiennent des lymphocytes, lesquels peuvent être infectants. BAUMGARTENER (4) a transmis la maladie à des moutons en leur inoculant du lait. La pasteurisation du lait (traitement à une température supérieure ou égale à 60° C) ne permet plus de reproduire le phénomène.

STRAUB (104) n'accorde au colostrum qu'une faible importance: il n'aggrave ni ne diminue l'apparition de lymphocytose chez les veaux.

FERRER (30) et PIPER (88) accordent au lait un rôle très important.

En conclusion, le lait et le colostrum (à un moindre degré) jouent un rôle capital dans la transmission. Il faut cependant observer qu'aucune particule virale (BLV), pas plus que d'antigènes viraux n'ont pu être mis en évidence dans le lait.

3°/ Secrétions et excréments diverses

Le rôle contaminant des urines, fécès, sueurs, squames

cutanés, est inconnu.

ONUMA(80) a inoculé par voie intra-péritonéale de la salive de bovin infecté à des moutons, sans pour autant reproduire la maladie.

IV CONCLUSION

La répartition géographique de la leucose bovine en France avec une fréquence vraisemblablement supérieure à 1 à 2 cas pour 100000, sa transmission essentiellement verticale et épigénique montrent l'intérêt que pourrait présenter des enquêtes épidémiologiques nationales. Des enquêtes plus complètes, afin de bien estimer l'importance économique de la maladie. Ceci ne pouvant se réaliser que grâce à des méthodes de diagnostic rapides, sensibles et fidèles que nous envisagerons dans le chapitre suivant.

CHAPITRE VII

LUTTE CONTRE LA LEUCOSE BOVINE

Le caractère contagieux, lent mais certain, l'issue toujours fatale de la contamination, son évolution à bas bruit clinique laissent entrevoir la nécessité d'une lutte aussi efficace que possible.

Cette lutte passe par le dépistage des animaux atteints cliniquement bien sûr, mais surtout par la détection des animaux infectés. Ce dépistage fait, un type de prophylaxie peut être envisagé.

A Dépistage

I ANIMAUX CLINIQUEMENT ATTEINTS

Forme sarcomatogène

Diagnostic relativement facile: l'hypertrophie ganglionnaire généralisée avec ou sans conservation d'un bon état général doit y faire penser.

Forme cutanée

Elle est assez caractéristique par ses nodules cutanés enchassés.

Autres formes

Elles sont représentées cliniquement par une adénopathie profonde ou par la forme leucémique. Il ne peut s'agir ici que d'un diagnostic par suspicion qui doit être confirmé par des tests sérologiques ou hématologiques ou par l'autopsie.

II ANIMAUX INFECTES

1°/ Méthodes générales mises en oeuvre

Le dépistage découle directement des études et constatations précédemment émises:

- recherche de la lymphocytose persistante
- recherche sérologique grâce au pouvoir immunigène du virus
- recherche du BLV par examen sanguin ou de tissu suspect et par cultures cellulaires.
- recherche des effets du virus in vitro
- effet syncytial
- test d'infectivité
- recherche d'antigènes viraux
- recherche de DNA homologue du RNA viral

2°/ Qualités des différentes méthodes

a) Qualité d'un bon test de dépistage

Sensibilité: un test sensible doit donner une réponse positive même si les manifestations dues à l'agent causal sont quantitativement faibles (détection de faible quantité d'anticorps par exemple).

Précocité: l'intérêt est de pouvoir éliminer un animal contaminé avant qu'il ne soit perdu économiquement et avant qu'il ne soit contaminant.

Spécificité: il doit exister une relation de cause à effet entre le test et la présence du BLV si le test est positif, cela implique que l'animal héberge le BLV.

Facilité de mise en oeuvre: afin de permettre des études massives individuelles et non statistiques.

Nous étudierons les différents tests proposés actuellement en nous attachant à dégager leurs points importants avant de conclure de leur efficacité dans le cadre d'un dépistage.

b) Les différents tests

b-I Test hématologique

C'est principalement la recherche de la lymphocytose persistante.

* Les valeurs normales ont été rappelées dans un chapitre

précédent

* Qualité de ce test: la lymphocytose persistante traduit la conséquence d'un état d'infection comme le montrent les expériences d'inoculation et de recherches sérologiques. On a pu mettre en évidence le virus ou des anticorps anti-BLV spécifiques chez presque tous les animaux atteints de lymphocytose (53),(57),(65),(81),(85). Mais cette lymphocytose n'existe pas chez tous les animaux atteints. En effet, elle n'apparaît que vers le 3^{ème} ou 4^{ème} mois après une infection expérimentale. Elle précède souvent l'apparition de tumeurs. Enfin, elle est exceptionnelle avant l'âge de 2 ans: donc, elle ne permet pas le dépistage des jeunes animaux.

* En conclusion, ce test est fiable, assez précoce par rapport au début de l'infection chez l'adulte, il est cependant d'une mise en oeuvre peu pratique.

* Application pratique: c'est la création dès les débuts des études de la maladie de tableaux indiquant les normes à prendre en considération pour l'élimination d'un animal: ce sont les clefs hématologiques, dont voici les principales (15):

- Clef de GOETZE (tableau 12)

Elle date de 1954 et mise au point en R.F.A.. Elle permet d'apprécier le taux des lymphocytes par rapport aux taux des leucocytes, mais, est peu précise, car elle ne tient compte que de 2 classes d'âge (ce qui entraîne des erreurs par excès et par défaut).

- Clef de BENDIXEN(Danemark)(tableau 13)

Elle date de 1959. C'est une clef précise, car elle comporte 5 classes d'âge avec les valeurs lymphocytaires positives, négatives et suspectes. C'est une clef sévère: en effet, un animal jeune est suspect à partir de 10000 lymphocytes, sans pour autant indiquer le nombre de leucocytes à partir duquel l'animal devient suspect. Elle convient mieux aux races laitières, car à age égal, les troupeaux laitiers ont un nombre de leucocytes plus faible

que les troupeaux à viande.

- Clef de GOTTINGEN (R.F.A.)(tableau I4)

Elle date de 1965. Elle comporte 2 tableaux: le premier fixe 4 classes d'âge et le nombre de leucocytes suspect relatif à chaque classe. Le 2^{ème} tableau fixe 5 classes d'âge avec les limites du nombre de lymphocytes.

Elle est moins sévère que la précédente car les valeurs suspectes de la lymphocytose sont plus larges. Néanmoins cette clef est très utilisée. Elle tient compte du nombre de lymphocytes dans un âge donné en fonction du nombre de leucocytes.

- Clef de WUSTERHAUSEN (R.D.A.)(tableau I5)

Elle précise le nombre de leucocytes (10000) à partir duquel on doit établir une formule. Cette norme est sévère pour les jeunes animaux.

- Clef de RADEMACHER et KRAUS (Tchécoslovaquie)(tableau I6)

Elle est voisine de celle de GOTTINGEN avec cependant des normes plus élevées pour la lymphocytose.

- Clef de l'U.R.S.S. (tableau I7)

C'est une clef complète, car elle donne les normes d'animal sain avec le pourcentage de lymphocytes correspondant. Elle manque cependant de classes d'âge et les normes sont un peu basses pour les moins de 2 ans.

- Clef de France(tableau I8)

Elle est représentée par 3 courbes:

- . une courbe supérieure indiquant les valeurs leucocytaires à partir desquelles il faut faire une formule.
- . une courbe inférieure donnant les valeurs leucocytaires normales en fonction de l'âge.
- . une courbe intermédiaire donnant les valeurs lymphocytaires maximales à partir desquelles un animal devient suspect et, est soumis à des examens complémentaires.

Cette clef tient compte de la régression du nombre des leucocytes et des lymphocytes avec l'âge et les différences raciales puisque les chiffres donnés sont affectés d'un coefficient selon les aptitudes de la race:

TABLEAUX I2 et I3

Clef de Goetze et Clef de Bendixen

TABLEAU I2

Clef de Goetze

Total des leucocytes en fonction de l'âge					Pourcentage des lymphocytes		
Jusqu'à 2 ans	3 ans et plus	Jusqu'à 65%	65-75%	Plus de 75%			
Jusqu'à 12.000	Jusqu'à 10.000	Négatif	Négatif	Suspect			
12.000- 18.000	10.000- 18.000	Négatif	Suspect	Positif			
Plus de 18.000	Plus de 18.000	Suspect	Positif	Positif			

Clef de Bendixen				
Age exprimé en années	Normal	Suspect	Positif	
0-1.....	Au-dessous de 10.000	10.000-12.000	Au-dessus de 12.000	
1-2.....	Au-dessous de 9.000	9.000-11.000	Au-dessus de 11.000	
2-3.....	Au-dessous de 7.500	7.500- 9.500	Au-dessus de 9.500	
3-4.....	Au-dessous de 6.500	6.500- 8.500	Au-dessus de 8.500	
plus de 4.....	Au-dessous de 5.000	5.000- 7.000	Au-dessus de 7.000	

TABLEAU I4

Clef de Göttingen. Première partie

Age exprimé en années	Préparation des étalements de sang pour des numérations leucocytaires moyennes
0-2.....	Plus de 12.000
2-3.....	Plus de 11.000
3-6.....	Plus de 10.000
Plus de 6.....	Plus de 9.000
////////////////////////////////////	

TABLEAU I4

Clef de Göttingen. Deuxième partie

Age exprimé en années	Limites hématologiques		
	Normales	Modérément augmentées	Fortement augmentées
0-1.....Jusqu'à 10.000		10.000-13.000	Plus de 13.000
1-2.....Jusqu'à 9.000		9.000-12.000	Plus de 12.000
2-3.....Jusqu'à 7.500		7.500-10.000	Plus de 10.000
3-6.....Jusqu'à 6.500		6.500- 9.000	Plus de 9.000
Plus de 6...Jusqu'à 5.500		5.500- 7.500	Plus de 7.500
////////////////////////////////////			

ce coefficient est de 0,9 pour les laitières, 1,2 pour les races à viande (charollaise), et 1 pour les races mixtes (blondes d'Aquitaine, Anjou, Limousine).

- Clef européenne (tableau 19)

Elle a été élaborée sur les résultats d'analyses faites par un laboratoire de référence, sur 40 échantillons de sang répartis en 9 classes d'âge appartenant à 15 races différentes, la plupart étant des races laitières ou mixtes. C'est une clef précise par ses classes d'âge et voisine de celle de GOTTINGEN.

★ Limites de la lymphocytose persistante: il est impossible de réaliser des formules leucocytaires sur tout le cheptel bovin d'un pays. Mais il est possible de réaliser des sondages à valeurs statistiques sur des animaux ayant une norme leucocytaire trop élevée. C'est donc une méthode statistique qui nécessite la mise en place de moyenne "normale" avec des écarts possibles pour chaque race et chaque classe d'âge.

Cette formule une fois établie, les animaux deviennent suspects pour un pourcentage donné de lymphocytes en fonction de l'âge.

Les différentes appréciations du pourcentage de lymphocytes selon l'âge varient selon les clefs. La clef de GOETZE avec un taux suspect de 65% pour les numérations hautes et 75% pour les numérations basses semble la plus fine, car on a remarqué qu'il existait un phénomène de compensation entre leucocytes et lymphocytes.

Ce phénomène se traduit par le fait que les lymphocytes restent en nombre relativement constant (lors de numération leucocytaire élevée chez des animaux sains, le taux de lymphocytes est voisin de 30%, inversement, un fort taux de lymphocytes chez ces mêmes animaux est en rapport avec une faible numération leucocytaire). Ceci se retrouve dans les différences existant entre les races à lait (numération leucocytaire faible pour des animaux sains). Ceci explicite les coefficients de la clef de France.

TABLEAU 15

Clef de Wasternausen

Age	Nombre absolu de lymphocytes par mm ³		
	Non suspects	Suspects	Positifs
0-1.....	- de 10.000	10.000-12.000	+ de 12.000
1-2.....	- de 9.000	9.000-11.000	+ de 11.000
2-3.....	- de 7.500	7.500-10.000	+ de 10.000
Plus de 3....	- de 6.000	6.000- 8.500	+ de 8.500
////////////////////////////////////			

TABLEAU 16

Clef de Rademacher et Kraus

Age	Lymphocytes par mm ³	
	Suspects	Positifs
0-2 ans.....	11.000-14.000	Plus de 14.000
2-4 ans.....	8.000-11.000	Plus de 11.000
4-6 ans.....	7.000-10.000	Plus de 10.000
Plus de 6 ans.....	6.000- 9.000	Plus de 9.000
////////////////////////////////////		

TABLEAU 18

Clef de France

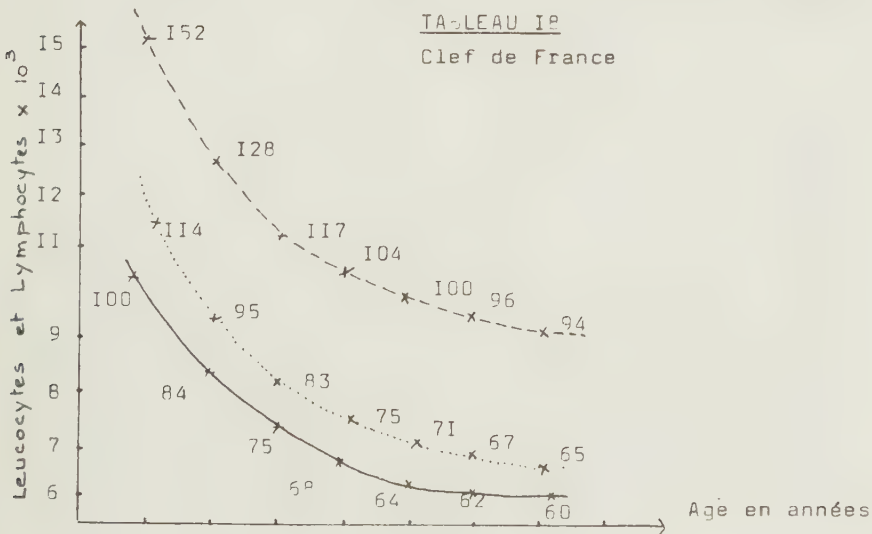


TABLEAU 17

Clef de l'U.R.S.S.

TABLEAU 18

Clef européenne C.E.E.

Clef de l'U.R.S.S.			
Age	- de 2 ans	- de 4 ans	+ de 4 ans
Nombre chez les animaux sains			
de leucocytes par mm ³ de sang	- de 12.000	- de 10.000	- de 9.000
de lymphocytes.....	- de 9.000	- de 6.500	- de 5.500
p.100 de lymphocytes.....	- de 75%	- de 65%	- de 60%
Nombre de lymphocytes par mm ³			
chez les suspects.....	9.000-11.000	5.500-9.000	5.500-9.000
chez les malades.....	+ de 11.000	+ de 9.000	+ de 9.000
////////////////////////////////////			
Clef européenne C.E.E.			
Age en années	Négatifs	Valeur à réexaminer	Positifs
0-1.....	-de 11.000	11.000-13.000	+ de 13.000
1-2.....	- de 10.000	10.000-12.000	+ de 12.000
2-3.....	- de 8.500	8.500-10.500	+ de 10.500
3-4.....	- de 7.500	7.500- 9.500	+ de 9.500
4-5.....	- de 6.500	6.500- 8.500	+ de 8.500
5-6.....	- de 6.000	6.000- 8.000	+ de 8.000
Plus de 6.....	- de 5.500	5.500- 7.500	+ de 7.000
////////////////////////////////////			

Il arrive que cette lymphocytose ne soit pas persistante(83) et donc, des animaux échappent au contrôle.

Certains auteurs américains (MARSHAK) ne considèrent pas la lymphocytose persistante comme un critère suffisant.

✱ Néanmoins cette méthode permet de classer les troupeaux en 3 catégories, selon les normes du Comité International de la leucose bovine (1968).

- Troupeaux leucosiques

Ils comprennent des troupeaux à cas unique (troupeaux dans lesquels on a observé un seul cas de leucose depuis 10 ans et des troupeaux à cas multiples (2 ou plusieurs cas).

- Troupeaux lymphocytosiques

Troupeaux dans lesquels il existe une lymphocytose persistante.

- Troupeaux indemnes

Ils doivent répondre à 4 critères:

- tous les animaux sont indemnes de signes cliniques
- le troupeau est indemne de leucose depuis 10 ans
- le troupeau est testé hématologiquement chaque année et, est indemne depuis 3 ans au moins
- aucun animal issu d'un troupeau lymphocytosique ou non classé n'a été introduit

✱ Par sa mise en oeuvre peu pratique et par les difficultés d'adapter les clefs hématologiques aux aptitudes des troupeaux et aux différentes classes d'âge, la recherche de la lymphocytose persistante s'avère être une technique de dépistage insuffisante.

Le développement des techniques sérologiques a permis la mise au point de nombreux tests capables de surseoir à ces faiblesses.

b-2 Tests sérologiques

α) Les différents tests utilisés

Parmi les plus importants citons:

- immuno-diffusion en gélose (I.D.)(65)

- immuno-fluorescence (I.F.)(29)
- fixation du complément (F.C.)(28)
- radio-immuno-assay (R.I.A.)(19),(21)
- test de l'immuno-peroxydase (91)

Il existe des tests moins utilisés tels que:

- séro-neutralisation (26)
- radio-immuno-précipitation
- recherche des anticorps dirigés contre la reverse-transcriptase
- inhibition de la libération des particules virales (81)

D'autres techniques sont à l'étude:

- recherche d'anticorps par la méthode E.L.I.S.A. (enzyme linked immunosorbent assay)(93)

B) Comparaison des tests les plus importants

I Comparaison de l'I.D. en gélose (A.G.I.D.), I.F. indirecte F.C. (92)

- Ce test portait sur 1495 sérums dont 1153 provenaient de fermes où l'on avait importé des animaux (Jersey, Holstein, Charollais) et 342 provenaient de fermes avec et sans importation.

- Antigènes utilisés:

Pour la réaction I.F. des auteurs utilisèrent une culture continue de cellules foetales de poumon de bovin productrice de BLV . Pour la réaction de F.C., l'antigène est le même que pour l'I.F., et le complément provient de sérums de chiens. Les sérums de bovins à tester furent décomplémentés. Pour l'immuno-diffusion ce fut un antigène du commerce (PITT-MAN, MOORE, glycoprotéin).

- Les résultats figurent dans les tableaux 20, 21 et 22

Il ressort de cette étude que les tests I.F. et I.D. donnent des résultats similaires. Les résultats fournis par la F.C. sont plus délicats à interpréter, car 17% des sérums avaient une activité anti-complémentaire. Notons enfin qu'il existe une discordance des résultats sur 38 sérums (2,5%); celle-ci peut s'expliquer soit par de faibles quantités d'anticorps dans ces sérums (incubation ou infection en début

TABLEAU 20

Résultats de l'examen de 1495 sérums

Négatif à I.F,I.D,F.C	1085
Négatif à I.F,I.D,et anti-complémentaire à F.C	217
Positif à I.F,I.D,et F.C	121
Positif à I.F,I.D,et anti-complémentaire à F.C	34
Discordance des résultats sur les trois tests	38
////////////////////	

TABLEAU 21

Détail de la discordance des 38 cas (2,5%)

Positif à I.D et négatif à I.F,et F.C	6
Positif à I.F et négatif à I.D et F.C	1
Positif à F.C et négatif à I.F et I.D	10
Positif à I.D et I.F et négatif à F.C	11
Positif à I.D et F.C et négatif à I.F	8
Positif à I.F et F.C et négatif à I.D	2
////////////////////	

TABLEAU 22

Résumé succinct des avantages et inconvénients de I.D,I.F, et F.C

Technique sérologique	Avantage	Inconvénient
I.D	spécifique,simple sérum non dilué	lecture en 24 à 72h
F.C	spécifique	lecture en plus de 24h laborieux; facteur anti-complé- mentaire
I.F	spécifique,lecture en moins de 24h	laborieux,dilution du germe,dépend de la qualité des cultures
////////////////////		

Tableaux d'après:A.Aressang, Nel Masterbroek, et J.Quak.

d'évolution), soit par la révélation de différentes catégories d'anticorps.

Dans cette expérience, l'I.F. indirecte détecte des immunoglobulines de classe G, car le réactif utilisé a été formé par des Ig G de bovin, injectées au lapin. La F.C. détecte des Ig M de préférence. Enfin, l'I.D. détecte à la fois les Ig M et les Ig G.

- Les avantages et les inconvénients des différentes méthodes sont résumés dans le tableau 22.

- En conclusion, les 3 tests représentent des méthodes sensibles pour les sérums à taux d'anticorps moyens ou forts. Si le taux est faible, les 3 tests sont délicats à lire. Le test I.D. utilise du sérum non dilué ce qui à priori semble préférable lorsque les sérums à tester contiennent peu d'anticorps.

L'association de l'I.D. et de l'I.F. donne les meilleurs résultats pour la détection.

De cette expérimentation de RESSANG et col., il ressort que le test d'immuno-diffusion est plus pratique à réaliser bien qu'un peu lent à la lecture. Il aurait été intéressant de connaître les classes d'âge des bovins. Enfin, cette étude laisse apparaître la nécessité de coupler 2 tests pour augmenter la sécurité du dépistage et surtout de distinguer les différentes classes d'anticorps mis en jeu, lesquels peuvent être significatifs d'un stade déterminé de la maladie.

2 Comparaison des tests I.D., F.C., et I.F. pour la détection d'anticorps anti-BLV (77)

- Les sérums à tester proviennent de 11 animaux et ont été soumis à 13 laboratoires différents.

- Les résultats figurent au tableau 23

. L'I.D. a été réalisée avec l'antigène P₂₄ et l'antigène Gp 60. Les résultats sont concordants pour tous les laboratoires qui ont pratiqué ce test.

TABLEAU 23

Présence d'Ac. anti-BLV dans des sérums de référence.
Comparaison des résultats fournis par 13 laboratoires.

Sérum n ^o .	I.D. (gs)												I.D. (gp)					C.F.				I.f.				Test d'immuno péroxydase	Essai radio- immuno	L
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	A	B	C	D	H	C	I	L	C							
I	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	32	128	+	32	64	128	160	+	+		8192					
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	16	-	16	8	32	-	+	+		512					
3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	64	128	+	32	64	256	160	+	+		2048					
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16	32	+	0	32	256	320	+	+		2048					
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	2	-	0	-	-	-	-	-		-					
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	64	256	+	64	128	512	1280	+	+		8192					
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-	-	-	-		-					
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	16	64	+	32	128	512	320	+	+		8192					
9	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	4	64	+	16	8	32	-	+	+		1624					
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-	-	-	-		-					
11	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	64	256	+	32	64	512	1280	+	+		8192					

Cooperating laboratories: A: University of Wisconsin, Madison; B: National Animal Disease Center, Ames, Iowa; C: Central Veterinary Institute, Rotterdam, Netherlands; D: State Veterinary Serum Laboratory, Copenhagen, Denmark; E: Veterinary Institute, University of Göttingen, Germany; F: Veterinary Institute, University of Bern, Bern, Switzerland; G: Central Animal Health Laboratory, Madison, Wisconsin; H: University of Minnesota, St. Paul, Minnesota; I: Central Veterinary Laboratory, Weybridge, United Kingdom; J: Justus Liebig University, Giessen, Germany; K: National Veterinary Institute, Stockholm, Sweden; L: University Pennsylvania, Kennett Square, Pennsylvania; M: Pittman-Moore Laboratory Washington Crossing, New Jersey.

Seul le laboratoire L, diffère par une fois pour l'épreuve à l'antigène Gs (P_{24}) et par 3 fois pour l'antigène Gp (Gp 60). Un doute existe sur le sérum n°9 avec le test Gs et sur le n°2 par le désaccord entre les tests Gs et Gp.

- La fixation du complément montre une différence entre le laboratoire A et le laboratoire B (le laboratoire B a signalé qu'il avait pratiqué une dilution des antigènes par erreur).
- Pour le test d'I.F. les laboratoires H, C et I ont utilisé le même antigène et le laboratoire L, un autre antigène. Les résultats restent néanmoins concordants.
- Les tests de radio-immuno-assay et d'immuno-peroxydase n'ont été réalisés que par un seul laboratoire et les résultats concordent avec ceux des autres tests.

- Discussion:

L'immuno-diffusion permet de bien différencier les anticorps anti-Gs et les anticorps anti-Gp. Il peut exister des anticorps anti-Gp sans qu'il y ait d'anticorps anti-Gs.

Les tests de fixation du complément, d'immuno-fluorescence et de radio-immuno-assay montrent un faible taux d'anticorps pour les sérums 2 et 9, lesquels sont respectivement négatifs et faiblement positifs pour le test I.D.Gs, mais positifs tous les 2 à l'I.D. Gp.

Sur les 11 sérums, 6 sont positifs à tous les tests, 3 sont négatifs à tous les tests, 2 ont des résultats délicats à interpréter (sérums 2 et 9).

Les résultats positifs à la sérologie n'ont pas toujours de concordance avec les résultats de l'hématologie (cf. tableau 24). Pour les sérums à lymphocytose très élevée (sérums 8 et 6) les résultats sont concordants. Lors de lymphocytose normale ou limite, les résultats ne concordent pas: le sérum 2 avec 16800 lymphocytes à l'âge de 4 à 5 ans est:

- { positif à la clef de GOTTINGEN
- { positif en radio-immuno-assay
- { négatif en I.D. Gs

TABLEAU 24

Données des sérums de référence

Sérums	Case type	lymph. x 10^3 par mm^3	Age
I	adulte	8.0	4-5 ans
2	adulte	16.8	4-5 ans
3	adulte	4.5	6-7 ans
4	adulte	5.3	6 ans
5	veau	9.0	14 mois
6	adulte	42.6	3 ans
7	contrôle contact	10.7 ^{**}	4 ans
8	inoculation expérimentale	40.6 ^{**}	3 ans
9	inoculation expérimentale	11.1 ^{**}	16 mois
10	contrôle contact	8.3 ^{**}	5 mois
11	adulte	?	3 ans

^{**}total WBC/ mm^3

-) positif en I.D. Gp
- (douteux en F.C. et immuno-peroxydase

Les sérums 3 avec 4500 lymphocytes à 6-7 ans et 4 à 5300 lymphocytes à 6 ans sont:

- { négatifs à la clef de GOTTINGEN
- } positifs à tous les autres tests

- Conclusion

Les sérums à fort titre d'anticorps ou à titre nul donnent des résultats comparables en sérologie. Les animaux à forte lymphocytose (GOTTINGEN positif) donnent des résultats comparables. Pour les sérums à faible taux d'anticorps (sérums 2 et 9) les résultats sont plus délicats à interpréter. Deux cas peuvent se présenter, soit il y a eu des anticorps et ils ont disparu progressivement, soit les anticorps sont en train d'apparaître et l'on est proche du moment de l'infection (ce qui semble être le cas du sérum 9 qui n'est âgé que de 16 mois).

Les anticorps anti-Gp précèdent les anticorps anti-Gs puisque tous les sérums positifs à l'I.D. Gs sont positifs à l'I.D. Gp et que les sérums positifs à l'I.D. Gp ne sont pas forcément positifs à l'I.D. Gs.

Enfin, il apparaît que la sérologie soit plus précise et plus précoce que l'hématologie puisque tous les sérums positifs ont une hématologie positive ou négative, par contre les hématologies positives ont toutes une sérologie positive.

3 Comparaison des tests hématologique et de fixation du complément (53).

- L'étude porte sur 517 vaches laitières du Nord-Est et du Sud-Ouest de la France, et sont classées en 4 catégories selon leur origine:

- . troupeaux à cas multiples (2 cas ou plus, depuis 5 ans)
- . troupeaux à cas unique (1 cas ou plus, depuis 5 ans)
- . troupeaux à hauts risques (présence de leucose dans la région)
- . troupeaux indemnes de leucose (aucun cas depuis 10 ans)

Ces animaux furent abattus entre 2 et 6 mois après les examens. Frottis sanguins et numération globulaire furent alors réalisés. La leucocytose fut estimée selon la clef européenne, et un animal est considéré en lymphocytose persistante (L.P.) si 3 examens ou plus sont positifs.

- Résultats: cf. tableaux 25, 26 et 27.

- Discussion

- Les études hématologiques ont permis de déterminer 3 classes hématologiques: animaux à lymphocytose persistante, animaux suspects, animaux normaux.
Les troupeaux à cas multiples et à cas unique ont des résultats voisins et la lymphocytose existe chez 21% des sujets.
Dans les troupeaux à hauts risques, il y a 3,3% d'animaux à lymphocytose persistante et 4% d'animaux suspects.
- Corrélation entre la sérologie et l'hématologie:
Il y a environ 2 fois plus d'animaux positifs à la fixation du complément qu'à l'hématologie (soit 41% pour les animaux à lymphocytose persistante et les animaux suspects et 6% pour les animaux normaux).
On peut fusionner du point de vue sérologique les 2 classes "troupeaux à cas unique et troupeaux à cas multiples". 28% des animaux normaux à l'hématologie, appartenant à des troupeaux à cas multiples et à cas unique ont une sérologie positive.
Enfin, dans un troupeau à hauts risques, environ 7,3% des animaux ont une hématologie anormale et, 6,6% ont une sérologie positive, et 2,5% des hématologies négatives ont une sérologie positive.
- Corrélation entre le titre en anticorps fixant le complément et l'hématologie.
Dans les troupeaux à cas multiples et à cas unique, le titre en anticorps est proportionnel à l'élévation de la lymphocytose (cf. diagramme du tableau 27).
Les formes juvéniles n'ont pas de sérologie positive.

TABLEAU 25

Résultats hématologiques et sérologiques

	Nombre d'an ^x testés	Hématologie		
		PL	S	N
Troupeaux à cas multiples	203	45(22) ²	30(15)	128(63)
Troupeaux à cas unique	54	10(18)	2(4)	42(78)
Total des 2	257	55(21)	32(12)	170(66)
Troupeaux indemnes	48	-	-	48(100)
Troupeaux à hauts risques	212	7(3.3)	9(4)	196(92)
////////////////////////////////////				
Ac. fixant le C.				
Total				
		PL	S	N
Troupeaux à cas multiples	86/203 ³ (42) ⁴	32/45(71)	14/30(41)	37/128(29)
Troupeaux à cas unique	20/54(37)	8/10(80)	1/3 (33)	11/42 (26)
Total des 2	106/257(41)	40/55(73)	15/33(45)	48/170(28)
Troupeaux indemnes	0 (0)	-	-	0/48 (0)
Troupeaux à hauts risques	14/212(6.6)	7/7(100)	2/9(22)	5/196(2.5)

¹Déterminée par la clef C.E.E. PL:lymphocytose persistante. S:L.suspecte. N:L.normale

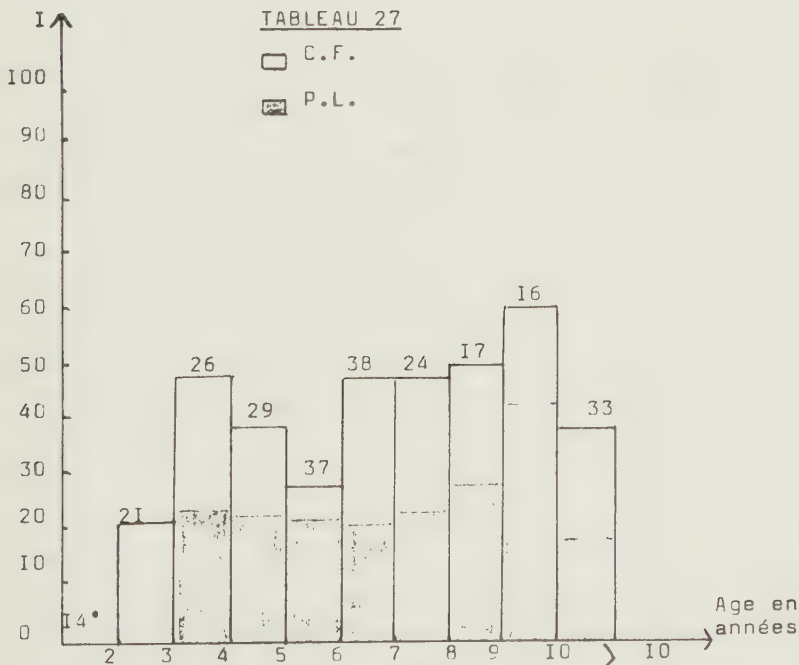
²Nombre entre parenthèses, % du total. ³Nombre de sérums(+)

⁴Nombre entre parenthèses, % du total.

TABLEAU 26

Présence d'Ac. fixant le C. dans les différentes classes nématologiques.

Classes hématologiques	Nombre examiné	Nombre positif	% de positif à la F.C.	Titre ^I moyen
<u>Troupeaux infectés:</u>				
" normaux	170	48	28	4
" suspects	32	15	45	16
" à P.L.	55	40	73	32
Lymphosarcome adulte	7	7	100	256
Lymphosarcome juvénile	4	0	0	-
^I Titre moyen du groupe positif à l'intérieur d'une classe.				



Corrélation entre le pourcentage de la F.C. (+) et la L.P. dans les troupeaux à cas multiples et à cas unique.

*Nombre d'animaux dans chaque classe.

. Variation des anticorps avec l'âge

Avant l'âge de trois ans, on ne constate pas de lymphocytose persistante mais la sérologie est positive.

Après 3 ans, quelque soit l'âge, le pourcentage d'animaux lymphocytosiques est constant (25%) et, le nombre d'animaux positifs à la sérologie est le double de celui positif à l'hématologie.

- Conclusion

Concernant le dépistage, les troupeaux à cas unique et à cas multiples se comportent identiquement vis à vis du test de fixation du complément.

Ce test est plus sensible pour détecter l'infection que l'hématologie (2 fois plus d'animaux détectés); il est plus précoce (donne des résultats avant l'âge de 3 ans).

Il faut remarquer que 27% des animaux à lymphocytose persistante ont une sérologie négative: existe-t-il un défaut de réponse immunitaire, un manque de sensibilité de la technique ou l'intervention d'un autre facteur (infectieux ou non)? Le taux d'anticorps fixant le complément croît avec l'intensité de la lymphocytose; mais on ne peut tirer de conclusion entre l'apparition d'anticorps fixant le complément et le phénomène de leucémie. Par contre on peut affirmer que ces anticorps ne sont pas protecteurs.

Notons enfin que les formes juvéniles de la maladie ne sont pas détectables par la fixation du complément.

4 Comparaison des tests hématologique et d'immuno-diffusion (105).

- L'étude porte sur 657 animaux provenant de 3 troupeaux laitiers dont un expérimental parmi lequel 50% des animaux avaient été strictement isolés.

Les techniques utilisées furent l'immuno-diffusion en gélose (I.D.) avec les 2 antigènes Gp 60 et P₂₄ (antigène Gs), et l'hématologie par la clef de GOTTINGEN.

-Résultats: cf. tableaux 28 et 29. On peut observer 13% de

TABLEAU 28

Comparaison des resultats obtenus par la détermination de la lymphocytose (clef de Göttingen) et par le test I.D.

Troupeau testés	Nomure d'an ^x	Résultats des tests					
		hémat. ⁻ sérol. ⁻	hémat. ⁻ sérol. ⁺	hémat. [±] sérol. ⁻	hémat. [±] sérol. ⁺	hémat. ⁺ sérol. ⁻	hémat. ⁺ sérol. ⁺
I	456	432	I2	I	3	0	8
2	135	120	I2	0	3	0	0
3	66	7(*)	20	2	7	0	30
(*) dont trois animaux témoins maintenus isolés							
////////////////////////////////////							

TABLEAU 29

Résultats détaillés du troupeau n°3

Groupe				
A	hémat ⁺	gp ^o +	p24 ^x +	27
B	hémat +	gp +	p24 -	3
C	hémat +	gp -	p24 +	0
D	hémat +	gp -	p24 -	0
E	hémat ±	gp +	p24 +	3
F	hémat ±	gp +	p24 -	4
G	hémat ±	gp -	p24 +	0
H	hémat ±	gp -	p24 -	2
I	hémat -	gp +	p24 +	9
K	hémat -	gp +	p24 -	II
L	hémat -	gp -	p24 +	0
M	hémat -	gp -	p24 -	4
Contrôles	hémat -	gp -	p24 -	3
*Selon la clef de Göttingen				
° Ac contre Ag I(gp): - ou +				
x Ac contre Ag 2(p24): - ou +				
////////////////////////////////////				

résultats positifs à la sérologie et 8,3% de résultats positifs ou douteux à l'hématologie. La concordance existe sur 5,7% des animaux.

Il faut remarquer que tous les animaux ayant une lymphocytose très élevée ont une I.D. positive le plus souvent avec les 2 antiqènes, parfois uniquement avec l'antigène Gp 60.

- Discussion

L'immuno-diffusion détecte 60% d'animaux de plus que le test hématologique, ce qui est important. Tout test positif à l'I.D. Gs est positif à l'I.D. Gp (la réciproque n'étant pas vérifiée).

En cas d'hématologie négative, le test I.D. est soit positif soit négatif et dans le cas où l'I.D. est positive l'antigène Gp est toujours positif. Lorsque l'hématologie est positive, le test I.D. est toujours positif pour l'antigène Gp 60. Enfin, si l'hématologie est douteuse le test I.D. l'est également.

Certains animaux étudiés provenaient d'une expérimentation sur les modalités de transmission horizontale et verticale de la maladie: il est apparu que les descendants de femelles leucosiques sont très souvent leucosiques.

Les animaux du groupe H du troupeau n° 3, ont une hématologie douteuse et un test d'I.D. négatif. Ces animaux sont nés de femelles hautement leucosiques depuis 6 mois. Remarquons enfin que 4 animaux du groupe M du troupeau n° 3, âgés de 10-14-15 et 18 mois, nés de femelles leucosiques, sont négatifs à la sérologie et à l'hématologie.

- Conclusion

L'I.D. en gélose est un test plus sensible et plus précoce dans son ensemble que l'hématologie: elle détecte environ 60% d'animaux en plus.

L'I.D. à l'antigène Gp 60 est plus intéressante, car plus précoce que l'I.D. à l'antigène P₂₄ (Gs).

Enfin les formes juvéniles de la maladie ne sont détectées par aucun des 2 tests.

5 Etude du test de radio-immuno-assay (R.I.A.) à la P₂₄ (54)

- L'étude porte sur 363 bovins provenant de troupeaux leucosiques, non leucosiques, exposés et non exposés. Ce test fut comparé aux tests d'I.D. et de F.C.

- Résultats

L'auteur rapporte que la R.I.A. est de loin la méthode la plus sensible vis à vis de l'antigène P₂₄. En effet, les animaux leucosiques, 2/3 des animaux suspects à l'hématologie et 1/3 des animaux normaux mais exposés, furent positifs. Les animaux non exposés furent tous négatifs. Les formes juvéniles quant à elles ne furent pas détectées.

- Discussion

Le test R.I.A. avec l'antigène P₂₄ semble très sensible. Il eut été intéressant de connaître le résultat du test d'I.D. Gp 60 car, d'après les autres expériences, les anticorps induits par l'antigène P₂₄ apparaissent tardivement. Cependant une autre hypothèse peut être envisagée: les anticorps induits par la P₂₄ apparaissent avec les anticorps induits par la Gp 60, mais à un taux très bas, indétectables par une autre méthode.

8) Les autres tests sérologiques

Ces tests sont assez peu utilisés pour le dépistage, soit pour des raisons pratiques (lecture tardive: séroneutralisation), soit par manque de sensibilité (recherche des anticorps induits par la reverse-transcriptase), soit en raison d'un prix de revient coûteux.

Actuellement des essais sérologiques par la méthode E.L.I.S.A. (enzyme linked immunosorbent assay) sont en cours: l'avantage d'une telle méthode serait la détection d'anticorps existant à des taux très faibles non détectables par la technique I.D. Gp 60 (93).

5) Avantages et inconvénients des tests les plus importants

 Quelques précisions (83),(85)

- L'immuno-fluorescence

Elle a été mise au point par FERRER et col. (29). Elle détecte des anticorps dirigés contre un antigène interne. C'est une technique spécifique, car les antigènes utilisés sont des cultures de cellules maintenues en lignée continue et indemnes d'autres infections virales.

Elle est sensible: 90% des animaux, sérologiquement positifs sont porteurs du virus et réciproquement. Elle donne en outre des résultats positifs lors de résultats hématologiques négatifs (jusqu'à 76% des cas)(28). Elle est plus sensible que le test d'I.D. qui ne donne que 75% de résultats sur des sérums positifs à l'I.F.

La lecture reste néanmoins délicate pour les résultats faiblement positifs, et sa mise en oeuvre ne peut être automatisée.

- L'immuno-diffusion en gélose

Elle a été décrite par MILLER et col.(67),(65). Elle détecte des anticorps dirigés contre les antigènes P_{24} , Gp 60 et P_{14} .

Elle est d'une bonne sensibilité surtout lorsqu'elle est réalisée avec l'antigène Gp 60.

Sa spécificité est moindre que celle de l'I.F.: on a pu isoler le BLV sur 85% des animaux positifs.

Sa mise en oeuvre est simple, sa précocité est assez bonne bien que les formes juvéniles y échappent.

- Le test de fixation du complément

Il a été décrit par MILLER et col.(66). Il est spécifique puisque l'antigène utilisé est du surnageant concentré de cultures cellulaires productrices de BLV.

Il détecte des anticorps dirigés contre les antigènes Gp 60 et P_{24} (18).

Il est d'une sensibilité comparable à l'I.D. Gp 60 et possè-

de l'énorme avantage d'être partiellement automatisable. Il faut cependant noter l'activité anti-complémentaire de certains sérums, ce qui laisse entrevoir des erreurs par défaut.

- Test de radio-immunologie (19), (21)

Ce test nécessite la préparation d'antigènes hautement purifiés. Actuellement il a été surtout réalisé avec l'antigène P_{24} . Les essais avec l'antigène Gp60 sont en cours d'expérimentation. Sa spécificité est donc très bonne. Il est d'une extrême sensibilité et le taux d'anticorps révélés est proportionnel à l'augmentation de la lymphocytose. Malheureusement sa mise en oeuvre est onéreuse.

- Test de l'immuno-peroxydase (91).

C'est une méthode peu utilisée, dont la sensibilité est comparable à celle de la F.C.

) Conclusion sur les tests hématologiques

Les travaux menés par de nombreux auteurs sur les qualités et la valeur des tests sérologiques, nous laissent penser que pour un dépistage de masse, l'utilisation de l'I.D. avec les antigènes P_{24} et Gp 60 se révèle de bonne qualité. Cependant, il faut noter l'absence de résultats dans les formes juvéniles, lesquelles échappent d'ailleurs à beaucoup de tests sérologiques.

Si l'on veut augmenter l'intensité du dépistage, il est, de l'avis de nombreux auteurs, d'associer 2 tests.

A cet égard, l'association I.D. et F.C. semble l'une des meilleures (94,3% de correspondance) (58). L'utilisation d'un test simple et, en particulier de l'hématologie est trop aléatoire pour apprécier un état d'infection. La présence de facteurs anti-complémentaires représente un certain écueil. Pour un diagnostic individuel (taureaux d'insémination, animaux inscrits au Herd-Book, importation, exportation) il peut être envisagé un test de radio-immunologie extrêmement sensible.

Quelque soit le test utilisé, l'examen clinique ne perd pas ses droits, surtout au niveau des formes juvéniles. Enfin, quelque soit la qualité et le taux des anticorps détectés, il n'a jamais été mis en évidence d'effets protecteurs: les anticorps ne sont que les témoins d'une infection ce qui laisse peu d'espoir à une éventuelle vaccination.

b-3 Les autres tests

Ils visent à mettre en évidence le virus (BLV) et non plus ses conséquences. Ce sont donc des tests directs assurant l'état d'infection d'un animal alors que la sérologie ne révèle qu'une conséquence, voire un souvenir d'infection (ce qui est extrêmement rare en matière de leucose) et peut parfois ne pas exister (défaut de réponse immunologique).

Revue des principaux tests:

- Observation des particules virales
- . In vivo: le virus est rarement exprimé en quantité mesurable dans le sang des animaux atteints (23),(35).
- . In vitro: la recherche du virus se fait par culture de lymphocytes à court terme avec stimulation par des inducteurs de la virogénie et examen au microscope électronique (35),(78),(103).

Cette technique n'a jamais permis de mettre en évidence des particules virales dans les formes sporadique et juvénile. D'autre part sa mise en oeuvre est laborieuse.

- Recherche du BLV par son effet syncytial: test d'infectivité (26).

Il consiste à cultiver des lymphocytes provenant d'un animal suspect avec une culture de cellules effectrices. La lecture se fait en 4 à 8 jours et on peut la coupler avec un test immunologique d'inhibition.

C'est une méthode spécifique, sensible, moins onéreuse que la précédente(83). Elle permet en outre de reconnaître des

animaux non infectés mais porteurs d'anticorps (anticorps passifs) d'avec des animaux infectés (88).

- Recherche de l'activité de la reverse-transcriptase (37) (III).

C'est une méthode simple, spécifique si on la couple avec un test d'inhibition. Elle se réalise sur le surnageant de cultures de lymphocytes d'animaux suspects.

Cette méthode est très peu employée.

- Recherche des antigènes viraux par diffusion radiale simple.

- Recherche de séquences de DNA homologue du RNA viral par la technique d'hybridation moléculaire (9), (48).

Les cellules non infectées n'en possèdent pas; l'existence de DNA homologue est le résultat de l'infection (9) et il n'existe aucune parenté entre le BLV et les autres virus leucémogènes connus des animaux (48), (tableaux 30 et 31). Sa mise en oeuvre dans les formes sporadiques n'a pas donné de résultats (13): ce qui laisse planer un doute sur l'origine virale des formes sporadiques.

Ces méthodes, dont la mise en oeuvre est parfois délicate onéreuse, lente et souvent peu pratique dans un dépistage de masse, restent principalement des techniques de laboratoires de recherches ou d'examen ponctuel de confirmation.

3°/ Conclusion

Le dépistage des animaux infectés dans un troupeau atteint de leucose enzootique nécessite la mise en oeuvre de tests sérologique et ou ou hématologique. Il faut remarquer en ce domaine la supériorité des tests sérologiques et notamment des tests d'immuno-diffusion en gélose et de F.C. (effectués seuls ou en association).

TABLEAU 30 Virus leucémogène et sarcomatogène dont le rôle étiologique est établi.

(*) Les sigles sont ceux de la nomenclature anglo-saxonne.

Espèces animales	Tumeurs	Nomenclature(*)	Types antigéniques et souches	Autres espèces	
				In vivo	In vitro
Poule	Leucoses diverses	ALV	7 types nombreuses souches		
	Sarcomes	RSV	7 types nombreuses souches	Différentes espèces d'oiseaux, rongeurs, Chien, marmoset	Oiseaux, mammifères, Homme
Souris	Leucémies diverses	MLV	4 types nombreuses souches	Rat	Rat
	Sarcomes	MSV	4 types nombreuses souches	Rat, hamster	Hamster, Homme
Rat	Leucémie lymphoïde	RLV	Virus isolé de la Tumeur ascitique de Novikoff		
Hamster	Leucémie lymphoïde	HALV	I type plusieurs souches		
Chat	Leucose lymphoïde	FeLV	2 ou 3 types nombreuses souches	Chien	Chien, porc, Homme
	Fibrosarcome	FeSV	2 types plusieurs souches	Chien, lapin, porc, marmoset	
Singe (lago-thrix), spp	Fibrosarcome	SSV	I souche	Marmoset	

TABLEAU 31

Oncornavirus dont le rôle étiologique n'est pas établi.

Espèces animales	Origine des virus	
	Tumeurs	Tissus normaux
Brochet.....	Sarcome cutané (Winquist, 1970)	
Vipère.....	Culture de Myxofibrome (Zeigel, 1969)	
Cobaye.....	Cellules leucémiques (Opler, 1967) Cultures de cellules leucémiques (Nayak, 1973)	Cultures de rate et de rein (Nayak, 1973; Gross, 1973)
Porc.....	Leucémie radioinduite (Frazier, 1972) Cultures de cellules leucémiques (Strandstrom, 1974)	Cultures de cellules de rein (Bresse, 1970)
Bovin.....	Cultures de cellules leucémiques (Ferrer, 1971; Miller, 1969)	
Mouton.....	Cultures de cellules leucémiques (Paulsen, 1972)	
Gibbon.....	Cultures de cellules leucémiques (Kawakami, 1972)	
Babouin.....		Placenta et embryons (Kalter, 1973)
Rhésus.....		Placenta (Schidlovsky, 1973)
Homme.....	Cultures de cellules leucémiques (Stewart, 1964) Cultures de lymphosarcome (Priori, 1971) Cultures de sarcomes (Stewart, 1972)	Placenta (Kalter, 1973)

Leur mise en oeuvre est certes conséquente mais réalisable en série dans le cadre d'une prophylaxie (La F.C. est déjà utilisée dans le domaine de la brucellose).

Le dépistage des formes sporadiques et juvéniles reste encore un problème tant dans le domaine de la sérologie que dans celui de l'hématologie. Les techniques de recherche du virus ou de ses composants par cultures de lymphocytes ne donnent guère de résultats. Cette carence est à coup sûr un écueil important pour la prophylaxie si tant est que la forme sporadique soit une affection due au BLV (13), (94).

B Prophylaxie

I PROPHYLAXIE MEDICALE

Elle est représentée par la vaccination. Il faut au préalable rappeler que tous les anticorps détectés jusqu'à présent par les différents tests sérologiques n'assurent ni la protection contre l'infection, ni empêche l'apparition de tumeurs. D'autre part, les animaux mourant de leucose ont un très haut taux d'anticorps. Les anticorps ne sont donc que les témoins de l'infection et toute vaccination s'avère pour le moment sans espoir.

II PROPHYLAXIE SANITAIRE

Elle viserait à éviter la contamination d'un cheptel sain et à limiter la contamination à partir d'un cheptel atteint.

En milieu sain:

La surveillance du troupeau peut être relativement simple: réalisation de tests sérologiques sur le rythme d'un contrôle par an au moins. La fréquence des tests pourraient varier selon les risques du troupeau dans une région donnée.

L'évaluation de ces risques étant subjective.

L'introduction d'animaux dans ces milieux sains ne pourrait se faire qu'à partir de troupeaux officiellement indemnes. Il serait donc intéressant de pouvoir classer le cheptel français en fonction du taux d'infection révélé par la sérologie (et l'hématologie).

En milieu contaminé:

Le dépistage par des méthodes sérologiques et hématologiques sur une fréquence annuelle à préciser, aboutirait à la détection d'animaux atteints à des degrés divers. Les caractères de la leucose bovine impliquant leur abattage. Le repeuplement ne se ferait qu'à partir de troupeaux officiellement indemnes, voire indemnes.

C Législation sanitaire

Actuellement cette législation s'appuie sur 3 circulaires ministérielles:

C.M. n° 8827 du 18-12-1974:

Cette circulaire annonce la création d'un groupe français de recherches sur la leucose bovine. Il regroupe le laboratoire central de recherches vétérinaires d'Alfort, le laboratoire de recherches sur les maladies du sang de l'hôpital S^t Louis et celui de la chaire d'anatomie-pathologie de l'école vétérinaire d'Alfort. Cette circulaire demande en outre aux vétérinaires de signaler au laboratoire de la chaire d'anatomie-pathologie, les cas de leucose qu'ils ont pu détecter.

C.M. n° 8860 du 19-02-1975:

Elle fixe les normes sanguines des bovins destinés à l'exportation en R.F.A.

C.M. n° 8878 du 19-03-1975

Elle a pour objet la recherche des cas de leucose bovine,

porcine et équine. Elle stipule que tout cas suspect doit faire l'objet d'un examen histologique, aussi bien pour les abattoirs que pour les établissements d'équarrissage. Pour les cheptels et les centres d'insémination artificielle en vue de l'exportation de reproducteurs bovins ou de semences bovines: il sera effectué à la demande des propriétaires des examens hématologiques. Ceci affecte surtout les races Charollaise, Limousine, Maine-Anjou, Blonde d'Aquitaine, F.F.P.N. et Pie-Rouge de l'Est. Enfin, cette circulaire définit un cheptel officiellement indemne.

Remarque:

Il faut noter que la déclaration des cas de leucose aux abattoirs et dans les équarrissages est obligatoire. Aucun cas suspect de leucose ne devrait donc échapper au recensement. Ceci devrait permettre dans un avenir proche de connaître la fréquence et la répartition de cette maladie en France de façon plus précise. En fait, tous les animaux d'équarrissage ne sont pas soumis à autopsie ou prélèvements. Il apparaît nettement que seuls les problèmes à l'exportation sont visés: de nombreux pays exigeant des garanties: R.F.A., Pays-Bas. Il n'existe pas encore de prophylaxie sanitaire au sein du cheptel français non exporté. Il est certain que les travaux sur la sérologie, réalisés par de nombreux auteurs et en particulier par ceux du groupe d'étude français permettront de réaliser un pas important dans le dépistage de masse avec comme corollaire l'éradication de cette maladie qui ne pourra se faire sans subventions adéquates.

Ce problème reste d'une grande acuité car nous sommes pour quelques années encore dans la période d'éradication de la brucellose.

Faudra-t-il attendre la fin de cette période pour entamer cette nouvelle prophylaxie ?

D Traitement

Le traitement de la leucose bovine n'offre que peu d'intérêt vu les caractères épidémiologiques, pathogéniques et cliniques de la maladie.

Nous ne citerons que quelques essais thérapeutiques expérimentaux: les substances les plus utilisées ont été les anti-mitotiques tels que: la colchicine, l'uréthane, le thiophosphamide. Ils ne provoquent qu'une rémission passagère.

exemple: traitement par le thiophosphamide (38)

- A la dose de 0,3 mg/kg, 3 fois par semaine, on a observé des effets toxiques avec arrêt de l'appétit, diarrhée aqueuse puis hémorragique et fièvre.

- A la dose de 0,5 mg/kg, 1 fois par semaine, on peut observer une large diminution de la numération sans causer de thrombocytopénie détectable. Le traitement doit être poursuivi 3 à 4 semaines en réalisant des numérations de contrôle.

CONCLUSION GENERALE

La leucose lymphoïde bovine est une hémopathie maligne affectant les animaux de tout âge et de toute race.

Elle se traduit cliniquement par une symptomatologie diverse, à évolution lente et toujours fatale, dont la forme tumorale ganglionnaire est la plus caractéristique.

Epidémiologiquement, c'est une infection de contagion insidieuse, lente, évoluant sur un mode enzootique et peut-être sporadique.

Elle est due à un oncornavirus voisin des particules virales de Type-C de BERNHARD.

Les récentes études de sérologie ont montré l'existence d'anticorps témoins de l'infection. La mise au point de nombreux tests sérologiques, et notamment de l'immuno-diffusion en gélose et de fixation du complément, laisse entrevoir, avec ou sans le concours de l'hématologie, la mise en place d'une prophylaxie sanitaire fondée sur le dépistage et l'abatage des animaux atteints, puisque toute thérapeutique reste vaine.

L'instauration d'une telle prophylaxie ne va pas sans poser de nombreux problèmes économiques, lesquels sont déjà aigus dans le domaine de l'éradication de la brucellose et de la tuberculose.

Vu :

LE DIRECTEUR
de l'École Nationale Vétérinaire de Lyon,

LE DOYEN,

LE PROFESSEUR RESPONSABLE
de l'École Nationale Vétérinaire,

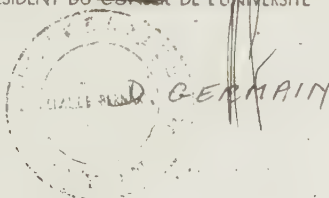
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu et permis d'imprimer.....

LYON, le

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ

LYON I



BIBLIOGRAPHIE

- 1- ANDERSEN(T.H.), FLENSBURG(J.C.), HOFFJORGENSEN(R.).- Testing blood plasma from cattle in leukosis free herds for antibodies against bovine leukemia virus (BLV).- Nordisk Veterinaermedicin, (1978), 30(4/5), 186-191.
- 2- BAUMGARTENER(L.E.), CROWLEY(J.), ENTINE(S.), OLSON(C.), HUGOSON(G.), HANSEN(H.J.), DREHER(W.U.).- Influence of Sire on BLV infection in progeny. Veterinarmedizin, (1978), 258(3), 202-210.
- 3- BAUMGARTENER(L.E.), OLSON(C.), MILLER(J.M.) et VAN der MAATEN(M.J.).- Survey for antibodies to leukemia (C.Type) virus in cattle.- J. Amer. Vet. Med. Ass., 1975, 166 249-251.
- 4- BAUMGARTENER(L.E.), OLSON(C.), et ONUMA(M.).- Effect of pasteurization and heat treatment on bovine leukemia virus.- J. Amer. Vet. Ass., 1976, 169, (II), 1189-1191.
- 5- BENDIXEN(H.J.).- Studies of Leukosis Enzootica Bovis.- U.S. Department of Health, Education and Welfare, National Cancer Inst., 1965.
- 6- BERNHARD(W.), et GROSS(L.).- Présence de particules d'aspect viral dans les tissus tumoraux de souris atteintes de leucémies induites.- C.R. Acad. Sci. Paris, 1959, 248, 160-163.
- 7- BOIRON(M.), BERNARD(C.).- Leucémies et virus, in: Leucémies, données fondamentales. La revue du Praticien, 1973 23, 27-43.
- 8- BRATTSTRUM(R.), HUGOSON(G.).- Regular inspection off cattle for leukosis control, organized on a research basis; five years experience (In Sweden).- Svensk Veterinärtidning, (1978), 30, (7), 283-287.
- 9- BURNY(A.), BEX(F.), CHANTRENNE(H.), CLEUTER(Y.), DEKEGEL(D.), GHYSDAEL(J.), KETTMAN(R.), LEUNEN(J.), MAMMERICKX(H.), et PORTETELLE(D.).- Bovine Leukemia virus involvement in enzootic Bovine Leukosis.- Adv. Cancer Res. (sous presse).-

- 10- BURNY(A.), CLEUTER(Y.), DEKEGEL(D.), GHYSDAEL(J.), KET-
TMAN(R.), MAMMERICKX(M.), and PORTETELLE(D.).- RNA on-
cogenic viruses.- Veterinary Microbiology, I(1976), I03-
I20.
- 11- CALAFAT(J.), HAGEMAN(P^h.C.), et RESSANG(A.A.).- Struc-
ture of C.Type virus particles in lymphocyte cultures
of bovine origin.- J. Nat. Cancer Inst., 1974, 52,
I251-I257.
- 12- CALAFAT(J.), and RESSANG(A.A.).- Study on the morpholo-
gy of bovine leukemia virus and localization of the vi-
ral antigens.- Vet. Microbiology, I(1976), I93-I94.
- 13- CALLAHAN(R.), LIEHER(M.M.), TODARO(G.J.), GRAVES(D.C.)
et FERRER(J.F.).- Bovine Leukemia virus genes in the
DNA of leukemic cattle.- Science, 1976, 192, I005-I007.
- 14- CHEVRIER(L.).- Epidemiological aspects of bovine leu-
kosis in France.- Bull. Off. Inst. Epiz. (1976), 85(3/4)
317-330.
- 15- CHEVRIER(L.).- Aspect hématologique de la leucose bovi-
ne. Application au dépistage hématologique.- Rec. Med.
Vet., 1975, 3, I45-I51.
- 16- CONNER(G.H.), LABELLE(J.A.), EYSLER(J.), and WONNACOTT
(J.).- Effect of Pregnancy and Age on Hemograms of Hol-
stein-Friesian Cattle in a Herd with No Evidence of
Leukemia.- Amer. J. Vet. Res., 28: I303, 1967.
- 17- CRESPEAU(F.).- Thèse de Doctorat Vétérinaire. Ecole
Nationale Vétérinaire d'Alfort. 1971.
- 18- DESHAYES(L.), LEVY(D.), PARODI(A.L.), et LEVY(J.P.).-
Proteins of bovine Leukemia Virus: I: Characterization
and reactions with natural antibodies.- J. Virol. 1977
21, I056-I060.
- 19- DEVARE(S.G.), CHANDER(S.), SAMAGH(S.), et STEPHENSON
(J.R.).- Evaluation of the radio immuno precipitation
for the detection of bovine Leukemia infection in do-
mestic cattle.- J. Immunol. (sous presse.).
- 20- DEVARE(S.G.), STEPHENSON(J.R.).- Biochemical and immu-

- nological characterization of the major envelop glycoprotein of bovine leukemia virus.- Journal of Virology (1977), 23(2), 443-447.
- 21- DEVARE(S.G.), STEPHENSON(J.R.), SARMA(P.S.), AARONSON(S.A.), et CHANDER(S.).- Bovine lymphosarcoma: development of a radioimmunologic technique for detection of the etiologic agent. Science 1976, 194, 1428-1429.
- 22- DUTCHER(R.M.), LARKIN(E.P.), et MARSHAK(R.R.).- Virus-like particles in cow's milk from a high incidence herd J. Nat. Cancer Inst., 1964, 33, 1056-1064.
- 23- DUTTA(S.K.), LARSON(V.L.), SORENSEN(D.K.), et al.- Isolation of C-Type virus particles from leukemic and lymphocytotic cattle. In: Proceed. IV Int. Symp. Comp. Leuk. Res., Cherry Hill, 1969. DUTCHER, ed., KARGER, ed., Basel, New York, 1970, 548-554.
- 24- ERNST(K.K.), LEBEDEV(M.M.), KLABOUKOV(P.G.), KARLIKOV(D.V.), VILL(T.M.), GRINBERG(R.O.).- Influence des facteurs héréditaires sur la résistance des bovins aux leucoses.- Bull. Off. int. Epiz. (1976), 85(3/4), 299-309
- 25- FELDMAN(W.H.).- The so-called Lymphoid hyperplasia of animals.- Amer. J. Vet. Med. Assoc., 1930, 77, 294.
- 26- FERRER(J.F.), et DIGLIO(C.A.).- Development of an in vitro infectivity assay for the C-Type Bovine Leukemia virus.- Cancer Res., 1976, 36, 1068-1073.
- 27- FERRER(J.F.), STOCK(N.D.), et LIN(P.S.).- Detection of replicating C-Type viruses in continuous cell culture established from cows with Leukemia: effet of the culture medium. J. Nat. Cancer Inst., 1974, 47, 613-618.
- 28- FERRER(J.F.), ABT(D.A.), RHATT(D.M.), et MARSHAK(R.R.).- Studies on the relationship between infection with bovine C-Type virus, leukemia, and persistent lymphocytosis in cattle. Cancer Res., 1974, 34, 893-900.
- 29- FERRER(J.F.), AVILA(L.), et STOCK(N.D.).- Serological detection of C-Type viruses found in bovine cultures.- Cancer Res., 1972, 32, 1864-1870.

- 30- FERRER(J.F.), PIPER(C.E.), ABT(D.A.), MARSHAK(R.R.) et BHATT(D.M.).- Natural mode of transmission of the bovine C-Type leukemia virus (BLV).- *Bibl. Haemat.*, 1976, 43, 235-237.
- 31- FRENZEL(B.), KAADEN(D.R.), MUSSGAY(M.).- Purification of a glycoprotein from bovine leukemia virus.- *Zeitschrift für Naturforschung* (1977), 32(3/4), 301-304.
- 32- GAYOT(C.), et CHEVRIER(L.).- Contribution à l'étude de la numération leucocytaire du bovin charolais.- *Bull. Acad. Vet. Fr.*, 1966, 39, 240-252.
- 33- GILDEN(R.V.), LONG(C.W.), HANSON(M.), TONI(R.), CHARMAN(H.D.), et DROSZLAN(S.).- Characteristics of the major internal protein and RNA-dependent DNA polymerase of Bovine Leukemia virus.- *J.Gen. Virol.*, 1975, 29, 305-314.
- 34- GUILLEMAIN(B.), LEVY(D.), LASNERET(J.), CHEVRIER(L.), PARODI(A.L.), et BOIRON(M.).- Présence de particules virales de type C dans des cultures de lymphocytes de bovins présentant une lymphocytose persistante; résultats préliminaires concernant le cheptel Bovin français.- *C.R. Acad. Sc. Paris*, 1975,D,280, 795-798.
- 35- GUILLEMAIN(B.), LEVY(D.), LASNERET(J.),CHEVRIER(L.), PERIES(J.), PARODI(A.L.), BOIRON(M.).- La leucose dans le cheptel Bovin français. I Résultats préliminaires concernant l'expression d'un virus de type-C.- *Rec.Med. Vet.*,151, n°3, 1975, 165-172.
- 36- GUILLEMAIN(B.), MAMOUN(R.), LEVY(D.), ASTIER(Th.) et PARODI(A.L.).- Serological diagnosis of bovine leukemia virus infection by early polykaryocytosis inhibition (E.P.I.).- *Int. Meet. On serol. Diagn. Enz. Bov. Leuk.*, Rotterdam, Aug., 29-30, 1977 (sous presse.).
- 37- GRAVES(D.C.), DIGLIO(C.A.), et FERRER(J.F.).-A reverse transcriptase assay for detection of the bovine leukemia virus.- *Amer. J. Vet. Res.*,1977,38, 1739-1744.
- 38- HANEVICH(Z.A.), PREINBERG(G.A.).- Use of ti fosfamid (thiotepa) in bovine leukosis.- *Veterinariya*, Moscow,

- USSR, (1977), n°3, 62-65.
- 39- HOLMAN(H.H.).- Changes Associated with Age in the Blood Picture of Calves and Heifers.- Brit. Vet. J. 112; 91, 1956.
 - 40- HORVATH(Z.), ZSAK(L.).- Value of the agar gel immunodiffusion test in the diagnosis of bovine leukosis.- Magyar Allatorvosok Lapja; (1978), 33(4), 231-236.
 - 41- HOUSE(J.A.), et HOUSE(C.).- Studies on the Bovine leukemia glycoprotein immunodiffusion test. In: "Bovine Leukosis: various methods of molecular virology".- A. Burny ed., E.E.C. Luxembourg, 1976, 237-245.
 - 42- HUEBNER(R.J.), TODARO(G.J.).- Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer, Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 1969, 64, 1087-1094.
 - 43- HUGOSON(G.).- Juvenile bovine leukosis, Acta. Vet. Scand., 1967, Suppl.22.
 - 44- HYDE(J.L.), KING(J.M.), and BENDINK-SMITH(J.).-A case of bovine myelogenous leukemia.- Cornell. Vet., 1958, 48, 264.
 - 45- International Committee on Bovine Leukosis: Criteria for the determination of the normal and Leukotic State in Cattle.- J. nat. Canc. Inst., 1968, 41, 243-251.
 - 46- KARLIKOV(D.), KOROLEV(N.I.).- Genetic Selection in the control of bovine leukosis.- Veterinariya Moscow, USSR (1977), N°6, 56-59.
 - 47- KAWAKAMI(T.G.), MOORE(A.L.), THEILEN(G.H.), et MUNN(R. J.).- Comparisons of virus like particles from leukotic cattle to feline leukosis virus. In Comparative leukemia research, Bibliotheca Haematologica, 1969, 36, 471-475.
 - 48- KETTMAN(R.), PORTETELLE(D.), MAMMERICKX(M.), CLEUTER(Y.), DEKEGEL(D.), GALLOUX(M.), GHYSDAEL(J.), BURNY(A.) et CHANTRENNE(H.).- Bovine Leukemia virus: an exogenous RNA oncogenic virus.- Proceed. Nat. Acad. Sci. U.S., 1976, 73, 1014-1018.

- 49- KOLB(E.).- Physiologie des Animaux Domestiques.- Ed. Vigot., 1975, 366 et 380-381.
- 50- LARSON(V.L.), SORESENSEN(D.K.), ANDERSON(R.K.) et PERMAN (V.).- Epizootiologic studies on the natural transmission of bovine Leukemia. Amer. J. Vet. Res., 1970, 31, 1533-1538.
- 51- LAZAR(P.), SANTAMARIA(J.), et DUCIMETIERE(P.).- La leucose bovine en France. Europ. J. Cancer., 1967,3, 3-7.
- 52- LEISERING(A.G.T.).- Bericht über die Anatomie, von I April 1858 bis zum I April 1859.- Ber. Veterin. WES.Kgr. Sachsen, 1858, II.
- 53- LEVY(D.), DESHAYES(L.), GUILLEMAIN(B.) et PARODI(A.L.). Bovine Leukemia specific antibodies among French cattle I. Comparison of complement fixation and haematological tests. Int. J. Cancer, 1977, 19, 822-827.
- 54- LEVY(D.), DESHAYES(L.), PARODI(A.L.), LEVY(J.P.), STEPHENSON(J.R.), DEVARE(S.G.), et GILDEN(R.V.).- Bovine leukemia virus specific antibodies among French cattle II. Radio immuno assay with the major structural protein (BLV P₂₄).- Int.J.Cancer, 1977, 20, 543-560.
- 55- LOMBARD(C.), et BELGARRIC(J.).- Variations numériques globulaires et de la formule leucocytaire chez les bovidés.- Rev. Med. Vet. 1965, 116, 833.
- 56- Mc DONALD(H.C.), et FERRER(J.F.).- Detection, quantitation and characterization of the major internal virion antigen of the bovine Leukemia virus by radioimmuno-assay.- J. Nat. Cancer Inst., 1976, 57, 875-882.
- 57- MAMMERICKX(M.), PORTETELLE(D.), KETTMAN(R.), GHYSDAEL (J.), BURNY(A.), et DEKEGEL(D.).- Diagnostic tests of bovine leukemia. Comparison between an hematological test and the serological diagnosis.- Europ. J. Cancer, 1976, 12, 433-439.
- 58- MAMMERICKX(M.), BURNY(A.), DEKEGEL(D.), GHYDAEL(J.), KETTMANN(R.), PORTETELLE(D.).- Study on the diagnosis of enzootic bovine leukosis by complement fixation.-

- Zentralblatt für Veterinärmedizin (1977) 24B (5) 349-357.
- 59- MAMMERICKX(M.), BURNY(A.), DEKEGEL(D.), GHYSDAEL(J.), KETTMANN(R.), PORTETELLE(D.).- Comparative Study of four diagnosis methods of enzootic bovine leukosis.- Zentralblatt für Veterinärmedizin, (1977), 24B (9), 733-740.
- 60- MAMMERICKX(M.).- La transmission verticale et horizontale de la leucose bovine enzootique. Premiers résultats après cinq années d'expérimentation.- Ann. Med. Vet., 1972, 116, 647-659.
- 61- MARSHAK(R.R.), CORIELL(L.L.), LAWRENCE(W.C.), CROSHAW(J.E.), SCHRYVER(H.F.Jr.), ALTERA(K.P.), et NICHOLS(W.W.).- Studies on bovine lymphosarcoma. I. Clinical aspects, pathological alterations, and herd studies.- Cancer Res., 1962, 22, 202-217.
- 62- MATHE(G.), et TURPIN(F.).- Cahiers intégrés de Médecine Hématologie, Cancérologie et Immunologie appliquée, (1974) 126, Hématopoïèse.
- 63- MATTHAEUS(W.), STRAUB(O.C.).- Studies on the distribution of gammaglobulins and on abnormal globulin from serums of leukotic cattle and sheep.- Veterinary Microbiology (1976) I (2/3), 363-373.
- 64- MILLER(J.M.), MILLER(L.D.), OLSON(C.), et GILLETTE(K.G) Virus like particles in phytohemagglutinine stimulated lymphocyte cultures with reference to bovine lymphosarcoma.- J.Nat. Cancer Inst., 1969, 43, I297-I305.
- 65- MILLER(J.M.), et OLSON(C.).- Precipitating antibody to an internal antigen of the C-Type virus associated with bovine lymphosarcoma.- J. Nat. Cancer Inst., 1972, 49, I459-I462.
- 66- MILLER(J.M.) et VAN der MAATEN(M.J.).- A complement fixation test for the Bovine Leukemia (C.Type) virus.- J. Nat. Cancer Inst., 1974, 53, I699-I702.
- 67- MILLER(L.D.).- Infectivity of a C-Type virus associated with a bovine Lymphosarcoma.- Diss. Abst. Int., 1972; 32 B, 372.

- 68- MILLER(J.P.), VAN der MAATEN(M.J.), et PHILLIPS(M.)- Studies of a glycoprotein associated with bovine Leukemia virus. In: "Bovine Leukosis: various methods of molecular virology".- A.Burny ed.;Luxembourrg,1976, 69-82
- 69- MILLER(J.M.), VAN der MAATEN(M.J.)- Attempts to control spread of Bovine leukemia virus infection in cattle by serological surveillance with the glycoprotein agar gel immuno-diffusion test.- Int. Meet. Serol.Diag. EHzoot. Bov. Leuk. Rotterdam, Aug., 28-30 , 1977.
- 70- MILLER(J.M.), et VAN der MAATEN(M.J.)- Serologic detection of bovine leukemia virus infection.- Veterinary Microbiology, I(1976), 195-202.
- 71- MIWIA(J.), and OSHIMA(K.I.)- Monocytic leukemia in cattle; cytological observations of two cases. Jap. J. Vet., 1967, 29, 3.
- 72- MUSCOPLAT(C.C.), ALHAJI(I), JOHNSON(D.W.), POMEROY(K.A) OLSON(J.M.), LARSON(V.L.), STEVENS(J.B.), et SORENSEN (D.K.)- Characteristics of lymphocyte responses to phytomitogens: comparison of responses of lymphocytes from normal and lymphocytotic cows.- Amer. J. Vet. Res. 1974, 35, 1053-1055.
- 73- MUSCOPLAT(C.C.), JOHNSON(D.W.), POMEROY(K.A.)- Lymphocyte surface immunoglobulin: frequency in normal and lymphocytotic cattle. Amer. J. Vet. Res.,1974,35,593-595.
- 74- NIEBERLE(K.)- Zur Kenntnis der chronischen Myelose des Rindes. Baum. Festschr, 1929, 167.
- 75- NOBEL(T.A.), NEUMANN(F.), and KLOPPER(U.)- Investigations in leukotic herds in Israël. Refuah Vet., 1966, 23, 113-117.
- 76- OLSON(C.), et BAUMGARTENER(L.E.)- Epizootiology of natural infection with bovine Leukemia virus.- Bibl. Haemat., 1976, 43, 255- 259.
- 77- OLSON(C.), BAUMGARTENER(L.E.), MILLER(J.M.), and VAN der MAATEN(M.J.)- A comparison of tests on reference

- serums for BLV antibody.- *Veterinary Microbiology*, I, (1976) 275-278.
- 78- OLSON(C.), MILLER(J.M.), MILLER(L.D.), et GILLETTE(K.D) C-Type virus and lymphocytic nuclear projection in bovine lymphosarcoma. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1970, 156, 1880-1883.
- 79- ONUMA(M.), OLSON(C.), et DRISCOLL(D.M.).- Properties of two isolated antigens associated with Bovine Leukemia virus infection. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1976,57, 571-578.
- 80- ONUMA(M.), et OLSON(C.).- Bovine Leukemia virus antigen in bovine lymphosarcoma cell cultures. In: "Bovine Leukosis: various methods of molecular virology".- A. Burny ed., C.E.E., Luxembourg, 1976, 95-114.
- 81- ONUMA(M.), OLSON(C.), et BAUMGARTENER(L.E.).- Inhibition of Bovine Leukemia virus release? *J. Nat. Cancer Inst.*, 1975, 54, 1199-1202.
- 82- OSTERTAG(H.G.).- Ein Fall von Chloroleukose beim Rind. *Mh. Vet. Med.*, 1958; 13, 72.
- 83- PARODI(A.L.).- Etiologie et épidémiologie de la leucose Bovine. *Bull. Off. Int. Epiz.*, 1977, 87(II-12), 975-1012.
- 84- PARODI(A.L.), et COTARD(M.P.).- Rappel des aspects cliniques et anatomo-pathologiques de la leucose bovine. *Rec. Med. Vet.*, Tome 151, n°3, 1975, 131-137.
- 85- PARODI(A.L.), LEVY(D.), GUILLEMAIN(B.), et IRGENS(K.).- Recherche d'une méthode sérologique de dépistage de la leucose bovine. *Bull. Off. Int. Epiz.*, 1976, 85, 275-287.
- 86- PEDINI(B.), et ROMANELLI(V.).- Il plasmocitoma negli animali domestici. *Arch. Vet. Ital.*, 1955, 6, 193.
- 87- PERMAN(V.), DIRKS(V.A.), FANGMANN(G.), SNYDER(M.M.), SORENSEN(D.K.), ANDERSON(R.K.), GOLTZ(D.J.), LARSON(L.V.), and STEVENS(J.B.).- Statistical Evaluation of Lymphocyte Values on Minnesota Dairy Cattle.- *Amer. J. Vet. Res.*, 31: 1217, 1970.
- 88- PIPER(C.E.), ABT(D.A.), FERRER(J.F.), et MARSHAK(R.R.). Sero-epidemiological evidence for horizontal transmis-

- sion of bovine C-Type virus. *Cancer Res.*, 1975, 35, 2714-2716.
- 89- PORTETELLE(D.), MAMMERICKX(M.), BLX(F.), BURNY(A.), CLEUTER(Y), DEKEGEL(D.), GHYSDAEL(J.), KETTMANN(R.), et CHANTRENNE(H.).- Purification of the BLV gp70 and BLV P₂₄. Detection by radioimmuno-assay of antibodies directed against these antigens. In: "Bovine Leukosis: various methods of molecular virology". A. Burny ed., E.E.C., Luxembourg, 1976, 131-151.
- 90- REISINGER(R.C.).- Epizootiology of spontaneous cancer in cattle with particular reference to malignant lymphoma. *Ann. New-York Acad. Sci.*, 1963, 108, 855-871.
- 91- RESSANG(A.A.), ELLENS(D.J.), MASTENBROEK(N.), QUAK(J.) MILLER(M.), VAN der MAATEN(M.J.).- Studies on bovine Leukemia. II: Haematological, serological, virological and electron microscopical diagnosis. *Zbl. Vet. Med. B.* 1976, 23, 566-579.
- 92- RESSANG(A.A.), MASTENBROEK(N.), and QUAK(J.).- Studies on Bovine leucosis. A comparative study on the practical value of the agar gel immunodiffusion test, the indirect fluorescent antibody technique and the microcomplement fixation test for the detection of antibodies to bovine leucosis virus.- *Tijdschr. Diergeneesk.*, Vol. 103, N°14, 1978, 758-762.
- 93- RESSANG(A.A.), QUAK(J.), MASTENBROEK(N.).- The application of enzyme linked immuno-assay (E.L.I.S.A.) for the detection of antibodies of BLV.- 3rd Int. Symp. on Bovine Leucosis, ENV Alfort, 18-19, 20/10/78. (Congrès 332)
- 94- RESSANG(A.A.).- Preliminary Communication on results of studies on juvenile bovine leukemia. *Veterinary Microbiology* 1976, 1(2/3), 393-396.
- 95- RESSANG(A.A.).- Examination for evidence of bovine leukemia virus infection in man.- *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* (1977), 102(7), 457-458.
- 96- RESSANG(A.A.).- Haematological, serological, virologi-

- cal and electron microscopical diagnosis of enzootic bovine leukemia (EBL).- Veterinary Microbiology (1976) I (2/3), 259-262.
- 97- RITTER(H.).- Studien über die Übertragungswege bei der enzootischen Rinderleukose.- Dtsch. Tierärztl. Wschr., 1965, 72, 56-60.
- 98- ROSENBERGER(G.).- Die Wissenschaftlichen Grundlagen zur Bekämpfung der Rinderleukose.- Zbl. Vet.Med., 1968, 15, 193-199.
- 99- SCHALM(O.W.), JAIN(N.C.), et CARROLL(E.J.).- Veterinary Hematology, 3^d Edition. 1975, Lea et Febiger ed. 122-144.
- 100-SHADMANOV, BERNIKOVA, VILL.- Relationsheep between blood group polymorphism in cattle and the occurrence of leucosis.- Doklady Vsesoyiznoi Akademii sel' skokhozyoist Vennykh Nauk.- (1976), №1, 31-33, 46.
- 101-SOLISCH(P.), et WITTMANN(W.).- Zur Feinstruktur und Bildungsweise der Typ-C-virus-Partikeln bei der enzootischen Rinderleukose. Arch.f.experim.Vet. Med., 1973, 27, 903-908.
- 102-STOBER(M.).- Zytomorphologische und zytochemische Blutuntersuchungen beim Rind im Hinblick auf ihre Branchparkeil für die Diagnose der lymphotischen Leukose.- Inaugural Dissertation; Hannover, 1965.
- 103-STÖCK(N.D.) et FERRER(J.F.).- Replicating C-Type virus in phytohemagglutinin- treated buffy coat cultures of bovine origin.-J.Nat.Cancer Inst., 1972, 48, 985-996.
- 104-STRAUB(O.C.), et LORENTZ(R.J.).- The influence of colostrum and Milk on the development of lymphocytosis.
.- Veterinary Microbiology (1976) I (2/3) 327.
- 105-STRAUB(O.C.).- Diagnosis of enzootic bovine leukosis: a comparison of haematological et immunodiffusion test. Research in Veterinary Science (1978), 25(I) 13-15.
- 106-TAKASHIMA(I.), OLSON(C.), DRISCOLL(D.M.), et BAUMGARTENER(L.E.).- B and T lymphocytes in three types of bovine lymphosarcoma.-J.Nat. Cancer Inst., 1977, 59, 1205-1209.

- IO7-THEILEN(G.H.), BLAMPIED(N.), LEQ, HARROLD(B.), and ROSENBLATT(L.S.).- Hematologic Survey of cattle on the Island of Jersey, with Reference to the Reported Incidence of Lymphosarcoma(Leukemia).- Amer. J.Vet. Res., 28, 1313, 1967.
- IO8-TODARO(G.J.) et HUEBNER(R.J.).- The viral oncogene hypothesis: new evidence.- Proc.Nat.Acad.Sci.(USA), 1972, 69, 1009-1015.
- IO9-TOLLE(A.).- Recherches sur le diagnostic et la transmissibilité de la leucose bovine.- Bull. off.int. Epiz., 1964, 62, 659-674.
- II0-TRAUTWEIN(G.) und STÖBER(M.).- Leukämische Mastzellen beim Rind.Ein Beitrag zum klinischen histopathologischen Bild der nicht lymphatischen Leukose des Rindes.- Zbl. Vet. Med., 1965, 12, 211.
- III-VENKER(P.), WITTMAN(W.), SOLISCH(P.), DRESCHER(B.), et ROSSLER(H.).- Untersuchungen zum Nachweis der Virus der enzootischen Rinderleukose mit Hilfe eines Revertasetestes.- Arch.exper.Vet.Med. Leipzig, 1977, 31, 317-322.
- II2-WEBER(W.T.).- Hematologic aspects of bovine lymphosarcoma.- ANN;N.Y.Acad.Sci., 1963, 3, 1270.
- II3-WINQVIST(G.).- The Hematology of bovine leukosis.- Proc. 7 th Congr.Europ.Soc. Haematol., London, 1959.
- II4-WITTMANN(W.).- Der Nachweis unreifer Lymphozyten in peripheren Blutleukotischer Rinder durch Färbung mit Akridinorange.- Arch.Exper.Vet.Med., 1963, 16, 557.
- II5-WYERS(M.).- Rappel sur les oncornavirus des animaux.- Recueil de Med. Vet. Tome 151 N°3, 1975, 153-163.

TABLE DES MATIERES

Chapître I : DEFINITION NOMENCLATURE

Chapître II : HISTORIQUE

Chapître III : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

I : La lymphopoïèse: rappels

1°/ Conception classique

2°/ Conception actuelle

II : Les normes sanguines des bovins

1°/ Numération et formule

2°/ Les facteurs de variation

a) L'âge (tableaux 3, 4 et 5)

b) La race

c) Les autres facteurs

3°/ Conclusion

Chapître IV : ETUDE CLINIQUE ET ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A Manifestations cliniques

I : Symptômes généraux

II : Manifestations tumorales

1°/ Les formes généralisées

a) Tumeurs des noeuds lymphatiques

b) Les localisations viscérales

c) Localisation cutanée

2°/ Les formes localisées

III : L'évolution de la maladie

B Les études lésionnelles

I : Etude macroscopique

1°/ Les noeuds lymphatiques

2°/ Les organes hémolymphopoïétiques

a) La rate

b) Les ganglions hématiques

c) Le thymus

d) Le foie

e) La moelle osseuse

3°/ Les autres organes

a) Le coeur

b) Les reins

c) Le tube digestif

d) L'utérus

e) La peau

f) Manifestations diverses et très rares

4°/ Formes anatomo-cliniques de la maladie

II : Etude histologique

- 1°/ Le tissu leucosique
 - a) Dans les noeuds lymphatiques
 - b) Au niveau des autres organes

2°/ Les cellules leucosiques

III : Modifications hématologiques

- 1°/ L'hémogramme
 - a) Modification quantitative
 - b) Modification qualitative

2°/ Le myélogramme

C Conclusion

Chapitre V : ETIOLOGIE

I : Le virus de la leucose bovine: facteur déterminant

- 1°/ Culture du virus
- 2°/ Morphologie
- 3°/ Constitution
- 4°/ Biologie
- 5°/ Pouvoir antigénique
 - a) On observe in vivo
 - b) On observe in vitro
 - c) Conclusion
- 6°/ Pouvoir immunogène
 - a) Technique d'immuno-diffusion en gélose (A.G.I.D.)
 - b) Technique d'immuno-fluorescence (I.F.)
 - c) Technique de fixation du complément (F.C.)
 - d) Technique d'immunopéroxydase
 - e) Méthode de radio-immunologie (R.I.A.)
 - f) Technique de séro-neutralisation (V.N.A.)
 - g) Technique d'inhibition de la polycaryocytose précoce (E.P.I.)
 - h) Technique des Ac. anti-reverse-transcriptase
 - i) Technique d'inhibition de la libération des particules virales (V.R.I.)

7°/ Conclusion

II : Causes favorisantes

- 1°/ Extrinsèques
- 2°/ Intrinsèques
 - a) La race
 - b) Le sexe
 - c) L'âge
 - d) Facteurs génétiques

3°/ Conclusion

III : Conclusion

Chapitre VI : EPIDEMIOLOGIE

- I : Répartition géographique et fréquence de la maladie en France
- II : Modalité de la contamination
 - 1°/ Transmission naturelle
 - a) Transmission horizontale
 - b) Transmission verticale
 - c) Transmission épigénique
 - 2°/ Transmission artificielle
 - 3°/ Conclusion
- III : Matières virulentes
 - 1°/ Le sang
 - 2°/ Le lait et le colostrum
 - 3°/ Secrétions et excréctions diverses
- IV : Conclusion

Chapitre VII : LUTTE CONTRE LA LEUCOSE BOVINE

A Le dépistage

- I : Animaux cliniquement atteints
- II : Animaux infectés
 - 1°/ Méthodes générales mises en oeuvre
 - 2°/ Qualités des différentes méthodes
 - a) Qualité d'un bon test de dépistage
 - b) Les différents tests
 - b-1 tests hématologiques
 - b-2 tests sérologiques
 - b-3 autres tests
 - 3°/ Conclusion

B Prophylaxie

- I : Prophylaxie médicale
- II : Prophylaxie sanitaire

C Législation sanitaire

D Traitement

CONCLUSION GENERALE

